Über Synthesen und Eigenschaften tetracyclischer Benzodiazepine

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Volkmar Gülke

aus Oberneuschönberg

Berlin 1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552710_0097

Über Synthesen und Eigenschaften tetracyclischer Benzodiazepine

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Volkmar Gülke

aus Oberneuschönberg

Berlin 1973

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. F. Eiden möchte ich für die Unterstützung und Förderung meiner Arbeit danken.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Als Dissertation angenommen: 10. 1. 1973
Tag der mündlichen Prüfung: 26. 2. 1973
Tag der Promotion:

Erster Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden
Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr. K.-H. Frömming

Meinen Eltern gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

1. Einleitung und Problemstellung 5
2. Darstellung und Eigenschaften von 3,4-Dihydro--2H-xantheno(1,9-e,f)-1,4-diazepinen 14
3. Versuche zur Darstellung von 3,4-Dihydro-2H--acridino(1,9-e,f)-1,4-diazepinen 37
4. Versuche zur Darstellung von 3,4-Dihydro-2H-(5,6-dihydro-morphanthridino-5,11-dion)-(1,11-e,f)-1,4-diazepin 54
5. Konformationsanalyse von Xantheno-1,4-diazepinen 67
6. Umsetzung von 1-Amino-xanthonen, 1-Amino-4-chlor--acridon und 1-Amino-morphanthridin-dion mit Diphenylacetaldehyd 75
7. Reaktion von 1-Amino-4-chlor-xanthon mit Formamid und Ameisensäure 82
8. Zusammenfassung 84

Experimenteller Teil 86

Literaturverzeichnis 114

1.

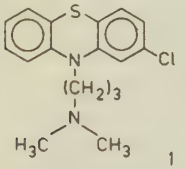
Einleitung und Problemstellung

1.1.

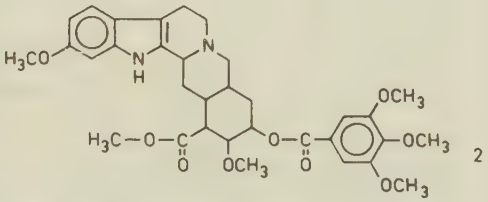
Die Periode der psychiatrischen Pharmakotherapie begann 1950 mit der Verwendung des Phenothiazinderivates Chlorpromazin **1** zur Behandlung von Phsychosen [1,2].

Fast gleichzeitig wurde für Reserpin **2**, einem Alkaloid aus Rauwolfia serpentina, ein ähnlicher Indikationsbereich gefunden [3].

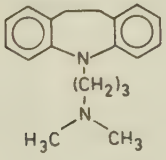
1957 wurde die antidepressive Wirkung des Iminodibenzylderivates Imipramin **3** entdeckt [4], das dann als erstes Antidepressivum in die psychiatrische Therapie eingeführt wurde.



1



2



3

Diese neuartige, gezielte Arzneimittelbehandlung von psychischen Störungen führte zu auffallenden Fortschritten bei der Behandlung psychiatrischer Patienten. Die Folge war, daß in den nächsten Jahren eine kaum noch zu überschauende Anzahl von

neuen Präparaten mit psychopharmakologischer Wirkung in den Handel kam.

1.2.

Eine gebräuchliche praktische Klassifizierung gibt Tabelle 1 wieder. Sie wurde in Anlehnung an Vorschläge von Delay[5], Labhard[6] sowie von Arnhold und Hoff[7] aufgestellt.

[illegible]	CHEMISCHE SUBSTANZGRUPPEN	HAUPTINDIKATIONEN	VERMUTETE ANGRIFFSORTE
Neuroleptika	Phenothiazine Azaphenothiazine Thioxanthene Butyrophenone Reserpin	Unruhe-, Erregungs- und Angstzustände, Schizophrenie, Manie, organische Psychosen	Hypothalamus Formatio reticularis[8]
Thymoleptika	Imidobenzyl-Derivate Dibenzazepine Dibenzodiazepine Dibenzocyclo-heptadiene Iminostilbene	Depressionszustände aller Art, Melancholie	
Tranquillantien	Benzodiazepine Diphenylmethane Carbinole Glykolderivate Dibenzobicyclo-octadienderivate	innere Spannung und Angst, vegetative Dystonie, Neurosen	limbisches System[9,10]

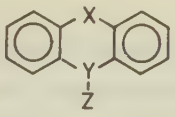
Tabelle 1

1.3.

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, lassen sich von der Chemie her die Psychopharmaka vor allem in zwei Hauptgruppen, die tricyclischen Verbindungen und die Benzodiazepine, aufteilen.

1.3.1.

Die Tricyclus-Psychopharmaka[11] lassen sich auf die allgemeine Formel **4** zurückführen.



4

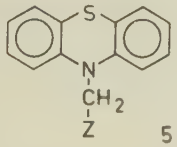
x = S, CH_2-CH_2, CH=CH, N-CH_3, $C(CH_3)_2$, O-CH_2, S-CH_2

y = N, N=C, CH, C, N-C=O

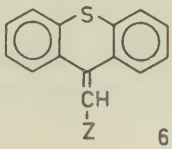
z = basische Seitenkette

1.3.1.1.

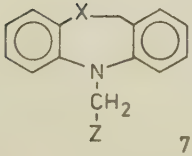
Unter der Vielzahl möglicher Kombinationen kommt den neuroleptisch wirkenden Derivaten des Phenothiazins **5** und des Thioxanthens **6**, sowie den Thymoleptika aus der Reihe des Dibenzazepins **7** und des Dibenzocycloheptadiens **8** die größte Bedeutung zu.



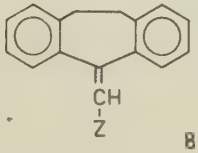
5



6



7



8

1.3.2.

Über die Beziehung zwischen stereochemischer Struktur und Wirkung der Verbindungen sind bisher mehrere Hypothesen aufgestellt worden.

Nach Pöldinger und Stach[12] wird die psychotrope Grundwirkung durch die tricyclische Ringanordnung bestimmt. Sonstige Veränderungen am Molekül können zwar einen maßgebenden Einfluß ausüben, sind aber nur von zweitrangiger Bedeutung.

1.3.2.1.

Mißt man an Modellen von Substanzen mit bekannter Wirkung den Biegungswinkel α des zentralen Ringes, so kann man feststellen, daß die Tricyclen von neuroleptisch wirkenden Substanzen relativ flach gebaut sind[13] (Abb. I). Ein entsprechendes System mit thymoleptischer Wirkung hingegen zeigt einen kleineren Winkel α auf (Abb. II).

1.3.2.2.

Die basische Seitenkette trägt bei einer Länge von drei CH_2- Gruppen am meisten zu der vom Grundskelett bedingten Hauptwirkung bei. Diese experimentellen Befunde deuteten Wilhelm und Kuhn[13] dahingehend, daß der Abstand und die

gegenseitige Stellung zwischen Tricyclus und basischem Zentrum, fixiert durch Struktur und Konstellation der Seitenkette, für die Modulation der Grundwirkung von Bedeutung ist.

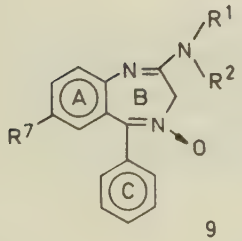
Es wird angenommen, daß sich das Pharmakon so an die Receptoroberfläche anlagert, daß sowohl der Tricyclus als auch die Seitenkette sich möglichst eng an den Receptor anschmiegen. Für die Wirksamkeit des Arzneimittels wird somit ein relativ bewegliches Molekül verrausgesetzt.

1.4.

Neben den als Neuroleptika und Thymoleptika gebrauchten tricyclischen Verbindungen kommt den attaraktisch wirkenden Benzodiazepinen besondere Bedeutung zu.

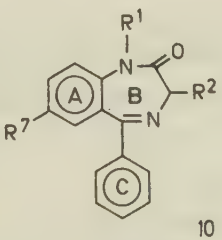
1.4.1.

Sie lassen sich in drei Grundtypen unterteilen.



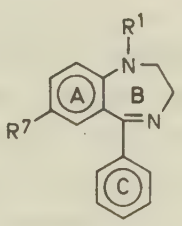
9

Typ I



10

Typ II



11

Typ III

Im Handel sind z.Zt. folgende Derivate.

Internationale Bezeichnung	Typ	R^1	R^2	R^7
Chlordiazepoxid	I	-	CH_3	Cl
Diazepam	II	CH_3	H	Cl
Oxazepam	II	H	OH	Cl
Nitrazepam	II	H	H	NO_2
Medazepam	II	H	COOK	Cl
Chlorazepate	III	CH_3	-	Cl

1.4.2.

Bei systematischen Untersuchungen über Beziehungen zwischen chemischer Struktur und biologischer Aktivität bei 1,4-Benzodiazepinen der allgemeinen Formel **10** (Typ II) ist man zu folgendem Ergebnis gelangt[14]:

1. Substitution am Ring A

a) kein Substituent: Wirkung nur schwach.

b) elektronegative Substituenten in 7- Stellung wie Cl^-, Br^-, NO_2^-, CF_3^- oder CN^- : hohe biologische Aktivität.

c) Elektronendonatoren ($-CH_3$ oder $-OCH_3$ Gruppe): geringe Wirkung.

2. Veränderungen in Ring B

a) Methylgruppe in 1- Stellung: beträchlich erhöhte Wirkung, längere Seitenketten: erhebliche Verringerung der Wirkung.

b) Carbonylfunktion in 2- Stellung: Verbesserung der Wirkung, Substitution durch Schwefel: Verringerung der Wirkung.

c) Substituenten in 3- Stellung: ungünstig.

d) Hydrierung der Doppelbindung in 4,5- Stellung: Abschwächung der Wirkung.

3. Substitution am Ring C

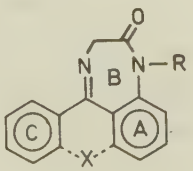
Substituenten wie Cl^-, Br^-, F^- in 2'- Stellung: Aktivität wird beträchlich erhöht.

Substituenten in anderen Positionen: Wirkung wird vermindert.

4. Ersatz des Phenylringes in 5- Stellung: mit Ausnahme einer Pyridylgruppe immer Abschwächung der Wirkung.

1.5.

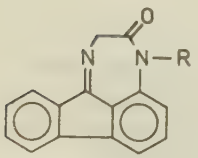
Es lag nun der Gedanke nahe, ein tricyclisches System mit einer Benzodiazepinanordnung zu kombinieren, und zwar in der Weise, daß die Ringe A und C in 6 und 6'- Stellung miteinander verknüpft werden **(12)**.



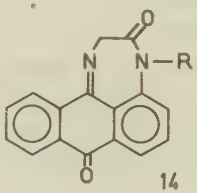
12

1.5.1.

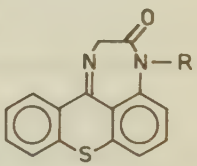
Die Darstellung einiger derartiger Systeme ist bereits in der Literatur beschrieben worden. O. Hromatka und Mitarbeiter synthetisierten Fluoreno-diazepine **13** [15,16] und ein Anthra-diazepin-dion **14** [17]. Thioxantheno-diazepine **15** wurden von Dusemund[18] hergestellt.



13



14



15

Mein Ziel war es, die Kenntnisse über Struktur- Wirkungsbeziehungen solcher Systeme durch die Synthese von Xantheno-diazepinen (12, x = O), Acridino-diazepinen (12, x = N-R) und Morphanthridino--diazepinen (12, x = C-NH) zu ergänzen. Dabei war von Interesse, Verfahren zur Herstellung dieser bisher unbekannten Verbindungsklassen zu finden, ihre chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften kennenzulernen sowie den räumlichen Bau dieser Verbindungen zu untersuchen und mit anderen, pharmakologisch wirksamen, ähnlichen Verbindungen zu vergleichen. Solche Konformationsuntersuchungen sollten bei diesen Verbindungen mit einer CH_2- Gruppe im Diazepinteil des Moleküls mit Kernresonanz-Messungen möglich sein.(s. Abschnitt 5). Die so gewonnenen Kenntnisse sollten zusammen mit pharmakologischen

Untersuchungsergebnissen zur Beantwortung der Frage beitragen können, ob es für die Wirksamkeit eines Arzneimittels vorteilhaft ist, wenn es sich dem Receptor anpassen kann, oder ob es günstig sein kann, wenn der Receptor sich einem starren Pharmakon anpassen muß. Schließlich wirft die Frage nach dem Angriffsort ein weiteres interessantes Problem auf. Während die Angriffspunkte der tricyclischen Psychopharmaka im Hypothalamus und der Formatio reticularis und die der Benzodiazepine offensichtlich im Limbischen System liegen, läßt sich nicht voraussagen, wo Moleküle der geplanten Bauart ihre Wirkung entfalten werden.

2.

Darstellung und Eigenschaften von 3,4-Dihydro-2H-xantheno (1,9 - e,f)-1,4-diazepinen.

2.1.

Seit der Entdeckung der pharmakologischen Wirkung der 1,4-Benzodiazepine sind zu ihrer Darstellung mehrere Synthesewege erarbeitet worden. Die in Tabelle 2 angegebenen Methoden wurden von Sternbach und Mitarbeitern[19,30] entwickelt.

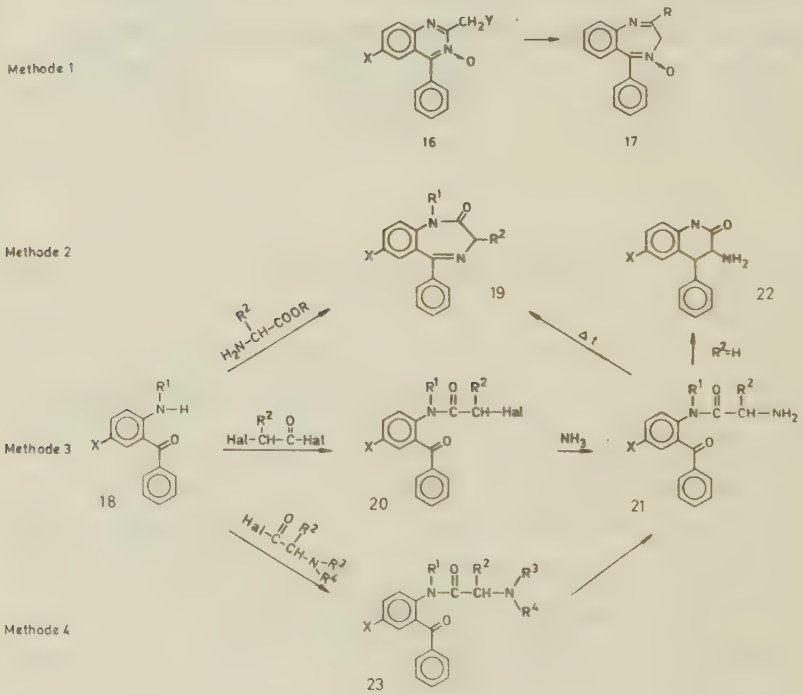


Tabelle 2

Bei der zuerst gefundenen Methode[20/21] werden verschieden substituierte Chinazolin-3-oxide **16** [22] mit Ammoniak[23], primären aliphatischen Aminen[23], Hydrazin[24], Natriummethylat[25] und Natrium- oder Kaliumhydroxid[26/27] zu substituierten 1,4-Benzodiazepinen umgesetzt.

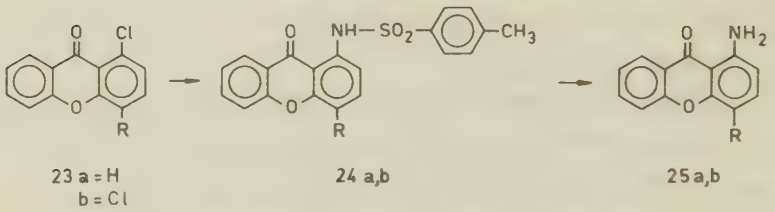
Nach einer weiteren Methode behandelt man Aminobenzophenon **18** mit Glycinestern[28] und erhält direkt das Benzodiazepin **19**. Zum gleichen Produkt gelangt man in besseren Ausbeuten auf einem dritten Syntheseweg[28,26]. Dabei wird zunächst **18** zum Halogenacetamid **20** umgesetzt. Durch Einwirkung von Ammoniak erhält man dann das Aminoacetamid **21**, welches leicht, z.B. durch einfaches Erhitzen, zum Benzodiazepin cyclisiert. Wenn in **21** R_2 = H ist, erhält man manchmal als Nebenprodukt Aminochinolone **22** [28,26,29].

Nach einer vierten Methode verwendet man Aminosäurehalogenide, um aus **18** über **23** und **21** das Benzodiazepin **19** herzustellen, wobei die Aminogruppe (NR^3R^4) in **23** auf verschiedene Weise geschützt werden kann[30].

2.2.

Als Ausgangsprodukt zur Darstellung von Xanthenodiazepinen benutzte ich 1-Amino-xanthon **25a**. Die Synthese dieser Verbindung gelingt nach einem von Ullmann und Glenk beschriebenen Verfahren[31], wobei 1-Chlor-xanthon[32] **23a** mit p-Toluolsulfonamid in Nitrobenzol zum 1-p-Tosylamido--xanthon **24a** umgesetzt wird. Durch Verseifen mit Schwefelsäure erhält man das Aminoxanthon **25a**. Nach gleichem Verfahren wurde 1-Amino-4-chlor-xanthon **25b** aus

1,4-Dichlor-xanthon[33] **23b** hergestellt.



23 a = H
b = Cl

24 a,b

25 a,b

Das IR-Spektrum von **25b** stimmt mit der angegebenen Struktur überein. Für die Carbonylgruppe wird eine starke Bande bei 1640/cm registriert; die primäre Aminogruppe wird durch zwei intensive Banden bei 3310 bzw. 3410/cm wiedergegeben (Abb.1).

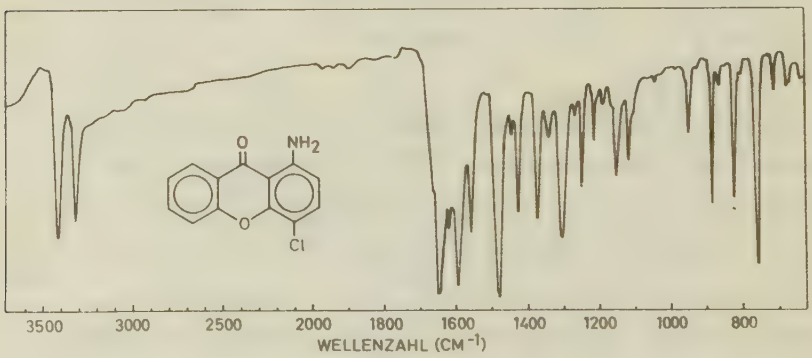


Abb. 1: IR-Spektrum (KBr) von 25b

Im NMR-Spektrum von **25b** erscheint das Signal des Protons in 8- Stellung bei 8,3 ppm als Multiplett. Diese auffällige Lage des Signals ist durch den Einfluß der Carbonylgruppe bedingt. Die Protonen in 2- und 3- Stellung bilden ein AB-Quartett (J_{AB} = 8,6Hz), wobei das Dublett bei tieferem Feld (8,1 ppm) dem durch Chloreinfluß vermindert abgeschirmten Proton in 3- Stellung zuzuschreiben ist, während das Signal für das Proton in 2- Stellung bei höherem Feld (7,51 ppm) auftritt (Abb.2).

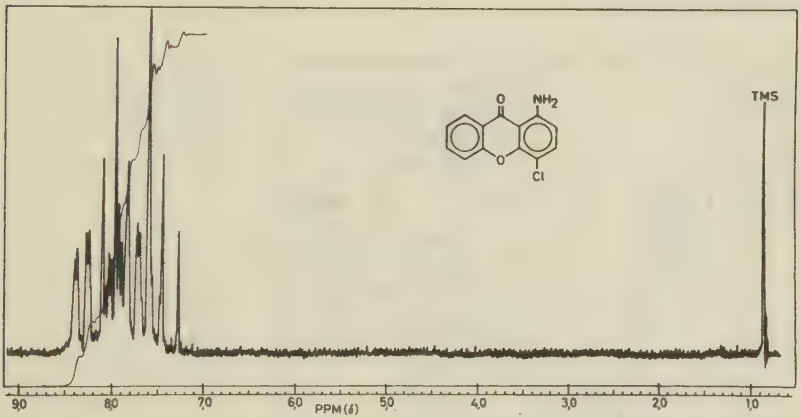


Abb. 2: NMR-Spektrum von 25b in $CDCl_3/CF_3COOH$

Das UV-Spektrum des farblosen 1,4-Dichlorxanthons zeigt Maxima bei 242, 270 (Schulter) und 345 nm ($\log \varepsilon$: 3,85). Ersatz des Chloratoms in 1- Stellung durch eine Aminogruppe führt zur intensiv gelb gefärbten Verbindung **25b** . Das UV-Spektrum dieser Substanz zeigt vier Absorptionsmaxima,

das Hauptmaximum liegt bei 400 nm (log ε: 3,61). Ersatz des zweiten Chloratoms durch Wasserstoff **(25a)** führt zu einer hypsochromen Verschiebung des langwelligen Maximums um 10 nm. Das Spektrum des von Dusemund[34] synthetisierten 1-Amino-4--chlor-thioxanthons **25c** zeigt ebenfalls vier Maxima. Der Ersatz des Sauerstoffs durch Schwefel führt insbesondere beim Hauptmaximum zu einer starken bathochromen Verschiebung. Wird die Ätherbrücke des Amino-xanthons **25b** durch eine NH--Gruppe ersetzt (1-Amino-4-chlor-acridon, **40**), werden die beiden Hauptmaxima ebenfalls zum langwelligeren Bereich verschoben (Abb.3).

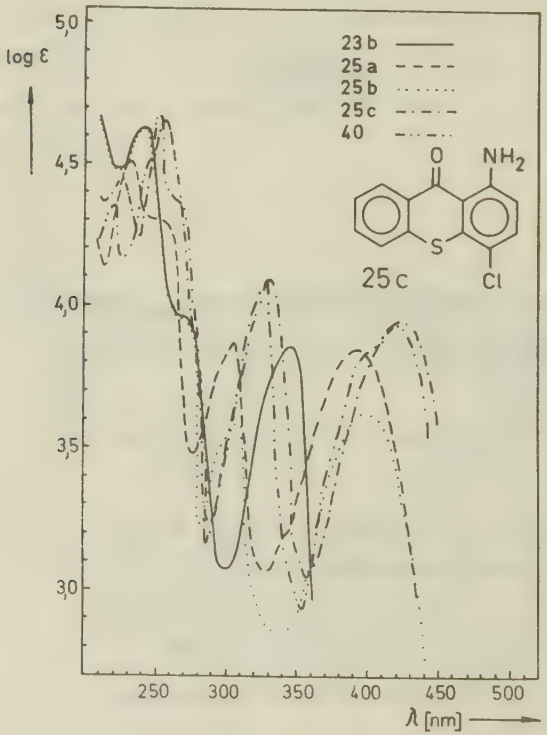
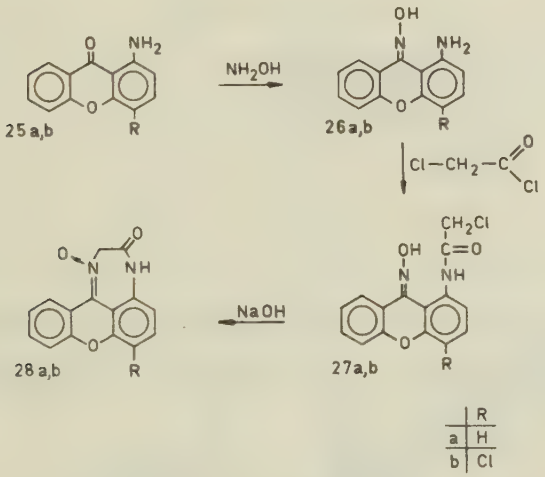


Abb. 3:
UV-Spektrum der Verbindungen 23b,25a,b,c und 40 (in Dioxan)

2.3.

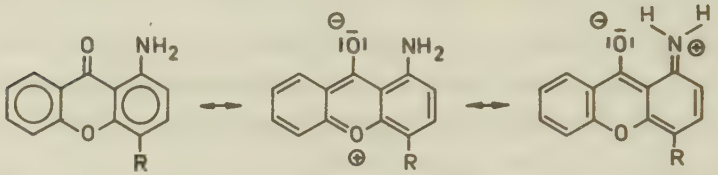
Ich plante nun, aus dem Aminoketon **25** über das Oxim **26** die Xantheno-1,4-diazepin-3-on-1-oxide **28a,b** zu synthetisieren. Obwohl Dusemund[34] bei einer entsprechenden Umsetzung des 1-Amino-thioxanthons keinen Erfolg hatte, unternahm ich den Versuch, da sich u.a. Pyryliumsalze weniger leicht bilden als Thiopyryliumsalze, die Xantheno-carbonylgruppe also mehr Ketoncharakter zeigen sollte als bei den Thioxanthonen. Jedoch gelang es mir nicht, 1-Amino-xanthon in das Oxim überzuführen, obwohl die Umsetzung von Xanthon zu Xanthonoxim möglich ist[35,36].

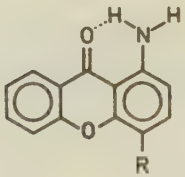


2.3.1.

Dieses unterschiedliche Verhalten läßt sich in folgender Weise erklären: Der Ketoncharakter des Xanthons wird durch Ausbildung des Oxonium-Ions geschwacht. Diese für einen

nucleophilen Angriff ungünstige Eigenschaft wird durch den Einfluß der Aminogruppe verstärkt. Außerdem können Wasserstoffbrukkenbindungen bei einer solchen Reaktion hinderlich sein.



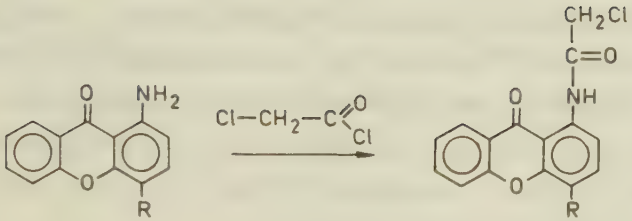


2.4.

Da die Synthese des Aminoxanthonoxims scheiterte, versuchte ich, das Xantheno-benzodiazepin nach der in Tabelle 2 angegebenen Methode 3 darzustellen.

2.4.1.

Zunächst wurde das gelbe 1-Amino-xanthon **25a,b** mit Chloracetylchlorid zum 1-Chloracetamido-xanthon **29a,b** umgesetzt, einer fast farblosen Verbindung.



25a R=H
b R=Cl

29 a,b

Im IR-Spektrum von **29b** treten die beiden im Spektrum von **25b** beobachteten Banden der primären Aminogruppe nicht mehr auf. Die Carbonylbande erscheint wie bei **25a** bei 1640/cm. Bei 1670/cm wird eine Amid-I- und bei 1540/cm eine breite Amid-II-Bande registriert (Abb.4).

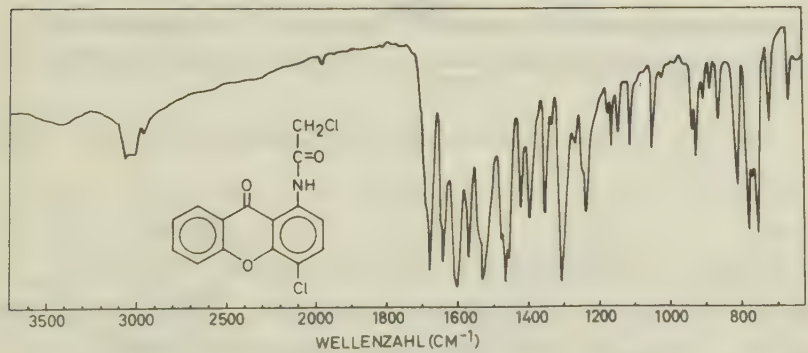


Abb. 4: IR-Spektrum (KBr) von 29b

Das NMR-Spektrum von 29b zeigt je ein Singulett bei 4,4 ppm (CH_2-Gruppe) und 13,12 ppm. Das Dublett, welches das Proton in 2- Stellung durch o-Kopplung mit dem Proton in 3- Stellung bildet, unterliegt jetzt nicht mehr der verstärkten Abschirmung durch die primäre Aminogruppe, sondern wird nun durch die Säureamidgruppe beeinflußt und erscheint zu tieferem Feld verschoben (8,43 ppm). Das Signal für das Proton in 8- Stellung wird bei 8,13 ppm registriert (Abb.5).

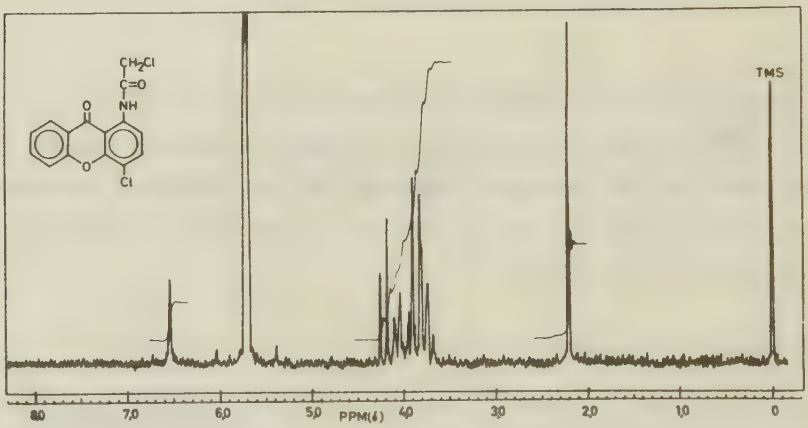
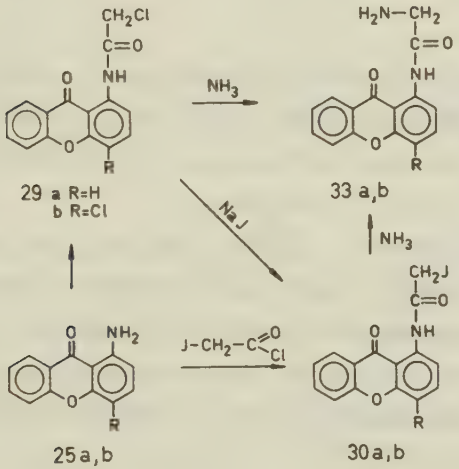


Abb. 5: NMR-Spektrum von 29b in CF_3COOH (Reg.Bereich 1000)

2.4.2.

Bei Versuchen, das 1-Chloracetamido-xanthon mit flüssigem Ammoniak direkt zum 1-Aminoacetamido-xanthon **33a,b** umzusetzen, erhielt ich neben größeren Mengen der Ausgangssubstanz die gesuchte Verbindung in unbefriedigender Ausbeute. Deshalb

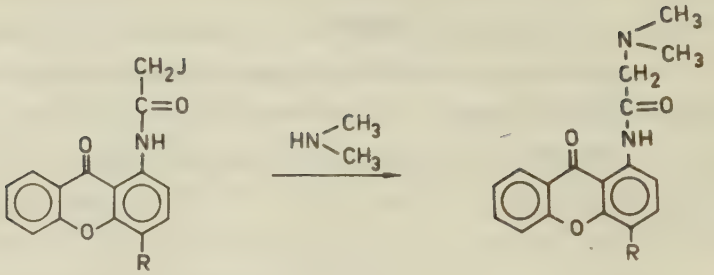
setzte ich zunächst **29a,b** durch Erwärmen mit Natriumjodid in Aceton zum Jod- Derivat **30a,b** um, welches dann beim Behandeln mit flüssigem Ammoniak im Bombenrohr gute Ausbeuten des Aminoderivates **33a,b** lieferte. Die Verbindung **30** läßt sich auch durch direkte Umsetzung von **25** mit Jodacetylchlorid herstellen.



Analysen und Spektren bestätigen die Struktur des 1-Jodacetamido--xanthons **30a,b** .

2.4.3.

Durch Umsetzung von **30a,b** mit Dimethylamin erhielt ich das entsprechende Dimethylaminoderivat **32a,b** .



30 a R=H
b R=Cl

32 a,b

Elementaranalysen und IR-Spektrum passen gut zur Formulierung nach **32** . Das Massenspektrum bestätigt mit seinem Molpeak bei m/e 296 das berechnete Molekulargewicht von **32 a** , Abspalten von $-CH_2-N(CH_3)_2$ führt zum Peak m/e 238.
Im Kernresonanzspektrum von **32b** werden bei 2,48 ppm ($N(CH_3)_2$) und bei 3,2 ppm ($\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-$) zwei scharfe Singuletts registriert. Für die NH-Gruppe erscheint ein breites Signal bei 13,2 ppm, es verschwindet nach Zugabe von D_2O. Die aromatischen Protonen ergeben das gleiche Signalmuster wie im NMR-Spektrum der Verbindung 29b (Abb.6).

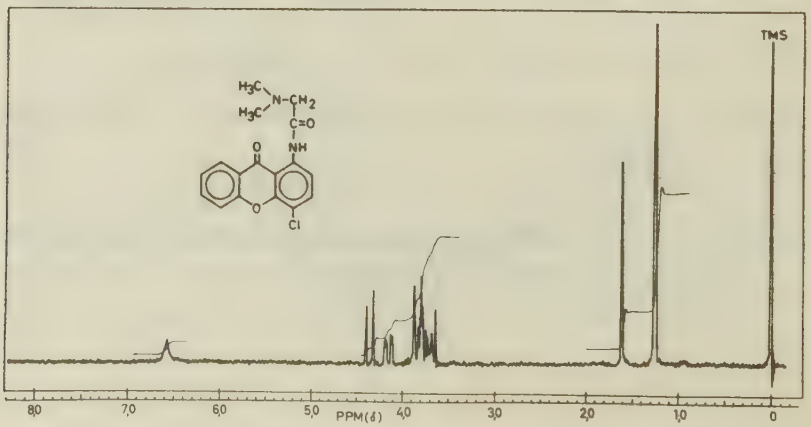
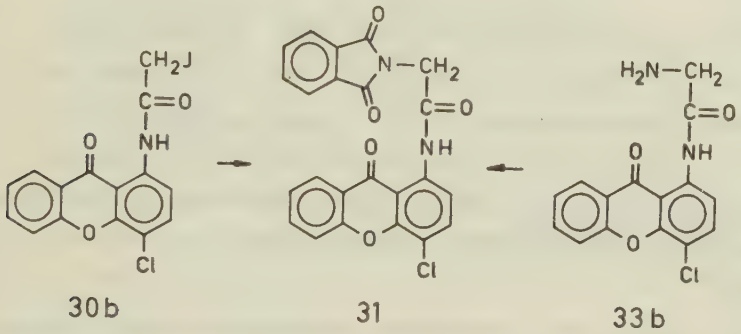


Abb. 6: NMR-Spektrum von 32b in $CDCl_3$ (Reg.Bereich 1000)

2.4.4.

Zur Sicherung der Struktur wurde durch Umsetzen der Jodverbindung **30b** mit Kaliumphthalimid die Substanz **31** hergestellt. Die gleiche Verbindung konnte durch Behandeln des 1-Aminoacetamido-xanthons mit Phthalsäuredichlorid gewonnen werden.



30b 31 33b

Bestätigt wird die Formel **31** außer durch die Elementaranalysen durch das IR-Spektrum. Auch hier treten wie im Spektrum von **29** bei 1690/cm bzw. 1530/cm die Amid-I und II-Banden auf. Die Bande bei 1640/cm ist der Carbonylbande des Xanthons zuzuschreiben. Beweisend sind die für Phthalimid typischen Banden, die bei 1725/cm und 1770/cm auftreten[37] (Abb.7).

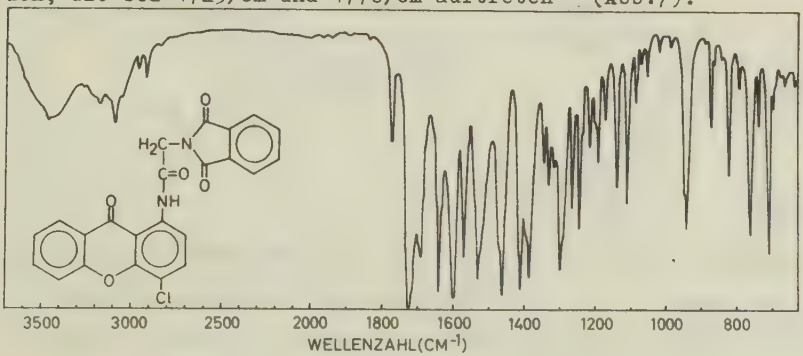


Abb. 7: IR-Spektrum (KBr) von 31

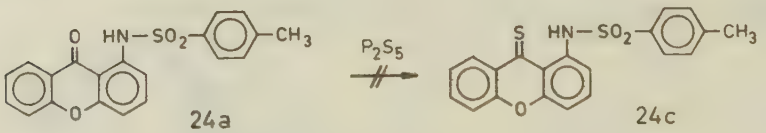
Das Kernresonanzspektrum in CF_3COOH von **31** zeigt für die CH_2-Gruppe ein scharfes Singulett bei 5,02 ppm. Diese Verschiebung zu tieferem Feld (29b: 4,4 ppm, 32b: 3,2 ppm) ist durch den Einfluß der beiden Carbonylgruppen des Phthalimids bedingt.

2.5.

Versuche, 1-Aminoacetamido-xanthon **33** durch Erhitzen in Pyridin zu cyclisieren, scheiterten. Auch nach mehrtägigem Erhitzen wurde nur die unveränderte Ausganssubstanz zurückerhalten. Verwendung von Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel oder von Toluol unter Zusatz katalytischer Mengen p-Toluosulfonsäure führten ebensowenig zu einem Ringschluß.

2.5.1.

In der Annahme, daß 1-Aminoacetamido-xanthion besser zu cyclisieren sei, versuchte ich, 1-p-Tosylamido-xanthon **24a** durch Reaktion mit Phosphorpentasulfid zum entsprechenden Xanthionderivat **24c** umzusetzen. Doch während sich Xanthon leicht und in guten Ausbeuten in Xanthion überführen läßt[38], war es mir nicht möglich, aus **24a** das Thionderivat herzustellen.

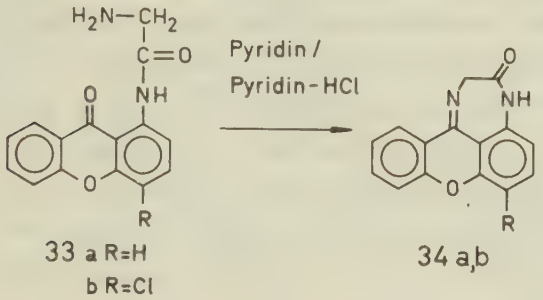


24a 24c

2.5.2.

Schließlich gelang es mir nach einem von Dusemund[34] beschriebenen Verfahren, das gelbe 1-Aminoacetamido-xanthon **33a,b** durch Erhitzen in Pyridin unter Zusatz von Pyridinhydrochlorid

in eine farblose kristalline Substanz überzuführen.



33 a R=H
b R=Cl

34 a,b

Daß es sich bei der entsprechenden Substanz **(34a,b)** um ein Diazepin handelt, geht eindeutig aus den Analysen und spektralen Daten hervor.

Das IR-Spektrum von **34b** zeigt bei 3180/cm eine NH-Assoziationsbande. Die beim 1-Aminoacetamido-xanthon **33a,b** zu beobachtende Carbonylbande bei 1640/cm tritt nicht mehr auf; die Amid-I-Bande erscheint etwas verschoben bei 1710/cm. Die breite Amid-II-Bande bei 1530-40/cm fehlt beim Spektrum dieser Verbindung, im Gegensatz zu den Spektren der offenkettigen Amidstrukturen. Dies beweist die cyclische Struktur[21] (Abb.8).

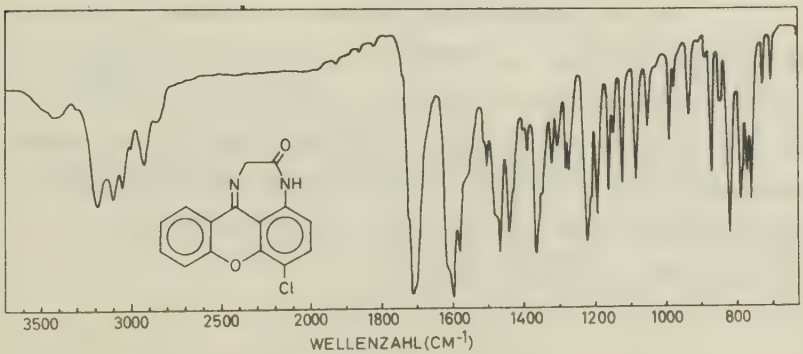


Abb. 8: IR-Spektrum (KBr) von 34b

Im Kernresonanzspektrum wird für die CH_2-Gruppe bei 4,86 ppm ein breites, wenig aufgespaltenes Singulett registriert. Diese auffallende Signalform wird im Abschnitt 5 eingehend diskutiert werden. Die Protonen in 5- und 6-Stellung liefern ein AB-System (J_{AB} = 8,5 Hz), das Proton in 5-Stellung zeigt ein Dublett bei 7,43 ppm, während das Proton in 6-Stellung durch den induktiven Effekt des benachbarten Chloratoms ein zu tieferem Feld verschobenes Dublett (8,25 ppm) bildet. Das "Dublett" bei 8,52 ppm wird durch das Proton in 12-Stellung hervorgerufen (Abb.9).

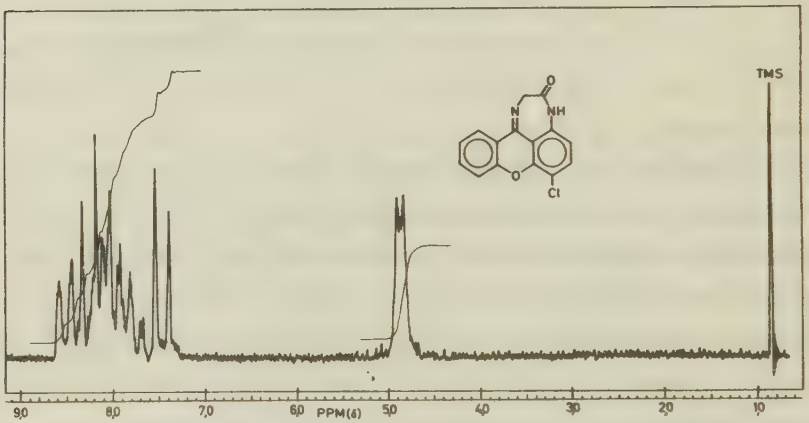
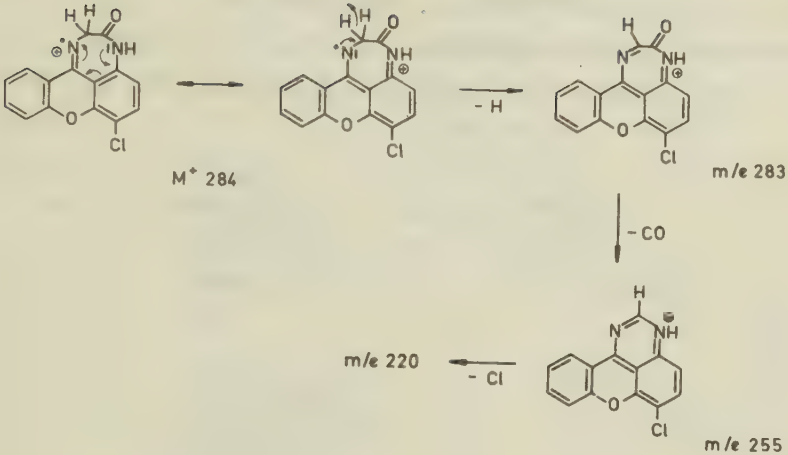


Abb. 9: NMR-Spektrum von 34b in CF_3COOH

Der im Massenspektrum von **34b** auftretende Molpeak bei m/e 284 stimmt mit dem errechneten Molekulargewicht überein. Der Basispeak bei m/e 255 läßt sich durch aufeinanderfolgende Abspaltung von Wasserstoff (m/e 283) und Kohlenmonoxid deuten. Durch weitere Abspaltung von Chlor erhält man einen Peak mit der Massenzahl 220[39] (Abb.10).



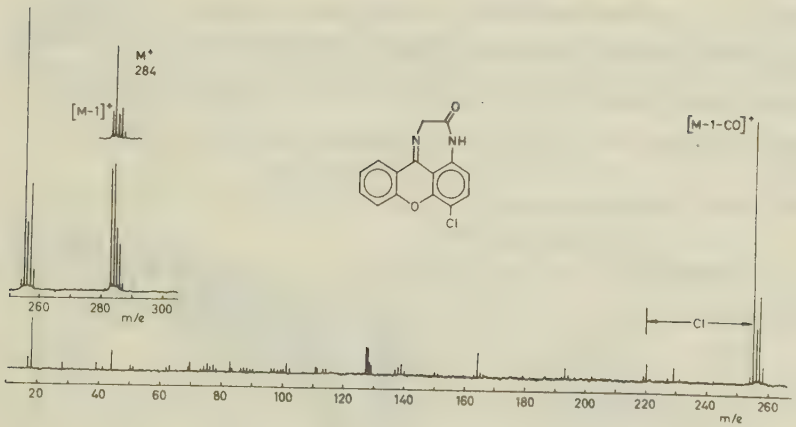
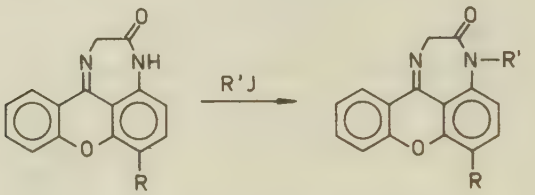


Abb. 10: Massenspektrum von 34b

2.6.

Durch Behandeln von **34a,b** mit Methyljodid erhielt ich die N-methylierten Produkte **35a,b**. Durch Umsetzen von **34b** mit Äthyljodid entstand das entsprechende Äthylderivat **35c**.



34a,b

	R	R'
35a	H	CH_3
b	Cl	CH_3
c	Cl	C_2H_5

In den IR- Spektren der N-alkylierten Verbindungen tritt die NH-Bande bei 3180/cm erwartungsgemäß nicht mehr auf. Die Carbonylbande erscheint im Gegensatz zu den nicht alkylierten Diazepinen etwas zu tieferer Wellenlänge verschoben (Abb.11).

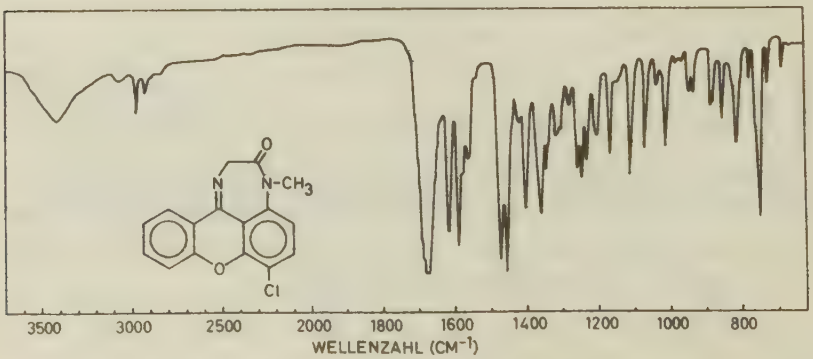


Abb. 11: IR-Spektrum (KBr) von 35b

Die NMR-Spektren von **35a,b** liefern bei 3,38 ppm ein scharfes Singulett für die Methylgruppe. Die Methylengruppe wird in beiden Fällen durch ein Singulett bei 4,43 ppm wiedergegeben. Für die aromatischen Protonen in 5- und 6-Stellung der Verbindung wird bei 6,97 bzw. 7,6 ppm ein AB Quartett (J_{AB} = 8,5 Hz) registriert. Das Proton in 12-Stellung erscheint als Multiplett zu tieferem Feld verschoben (8,08 ppm) (Abb.12).

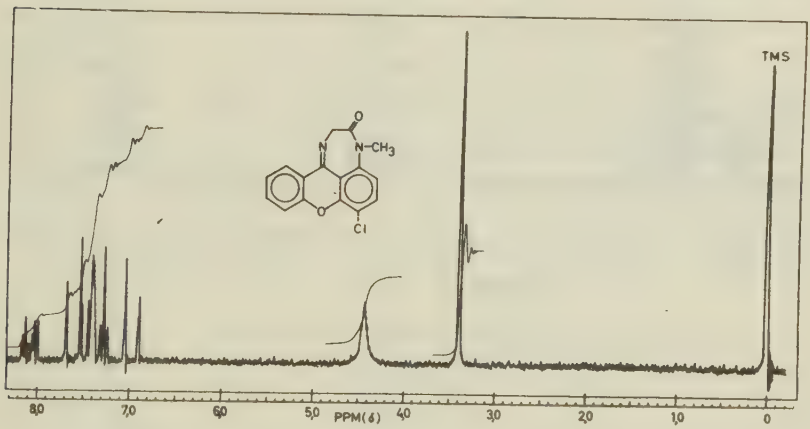


Abb. 12: NMR-Spektrum von 35b in $CDCl_3$

Das Kernresonanzspektrum von **35c** zeigt im aromatischen Bereich die gleiche Absorption wie **35b** . Für die N-Äthylgruppe wird bei 1,2 ppm ein symmetrisches Triplett (J = 6,5 Hz), bei 3,95 ppm ein Quartett registriert. Die Ringmethylenprotonen, die im NMR-Spektrum von **35b** als verbreitertes Singulett wiedergegeben werden, zeigen hier -wie in Abschnitt 5 genauer

beschrieben wird- nur noch ein sehr breites flaches Signal um 4,35 ppm (Abb.13).

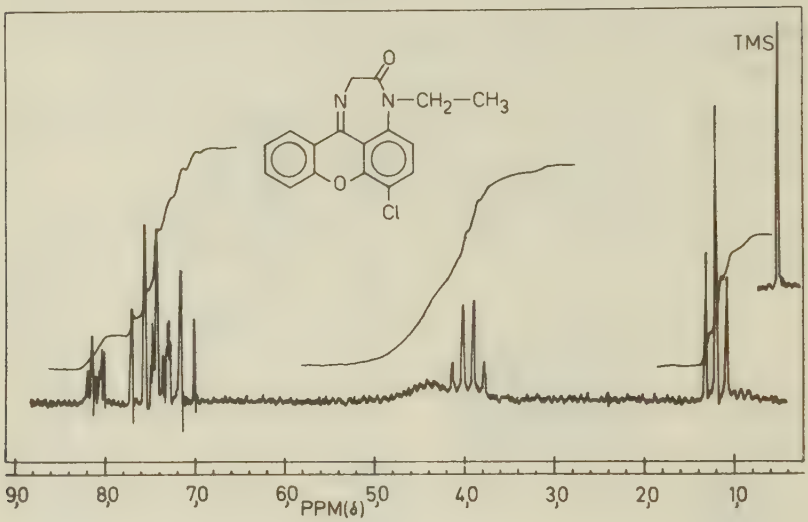
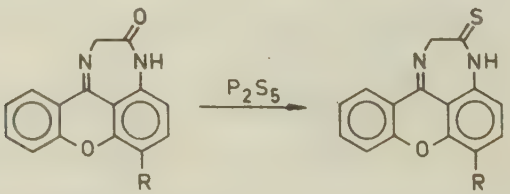


Abb. 13: NMR-Spektrum von 35c in $CDCl_3$

2.7.

Die Substitution der Lactamcarbonylfunktion in den Verbindungen **34a,b** durch Schwefel gelang durch Erhitzen der Substanz mit Phophorpentasulfid in Pyridin[40].



34 a R=H
b R=Cl

36 a,b

Das Massenspektrum bestätigt mit seinem Molpeak bei m/e 266 das berechnete Molekulargewicht von **36a**. Wie bei **34a** wird zunächst Wasserstoff abgespalten. Durch anschließende C=S-Eliminierung entsteht der Basispeak m/e 221.

Im IR-Spektrum tritt erwartungsgemäß die starke Lactamcarbonylbande bei 1685/cm nicht mehr auf.

Die UV-Spektren von **34a,b** zeigen nahezu gleichen Kurvenverlauf. Wie bei der Verbindung **25a** bewirkt auch hier der Ersatz des Protons in 7-Stellung durch Chlor eine leichte bathochrome Verschiebung. Der Ersatz der Carbonylgruppe durch Schwefel ruft zwei zusätzliche Maxima hervor. Wird in Verbindung **34b** die Ätherbrücke des Xanthons durch Schwefel ersetzt **(36c)**[34], wird das Hauptmaximum um 27 nm zum langwelligeren Bereich verschoben (Abb.14).

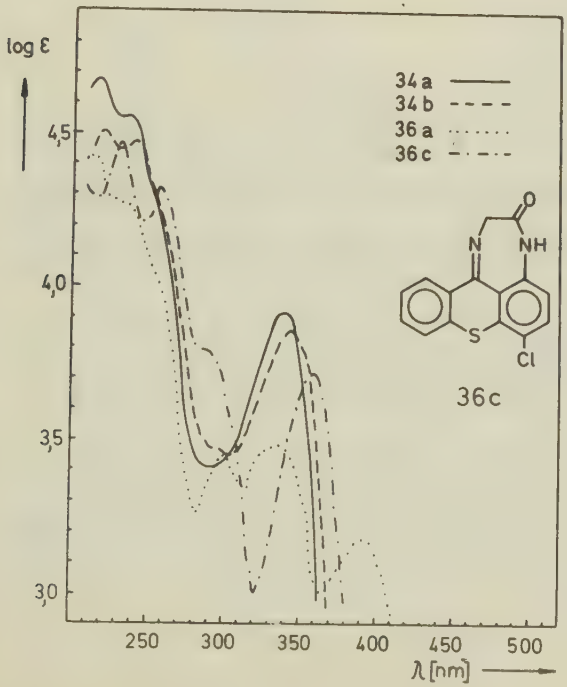
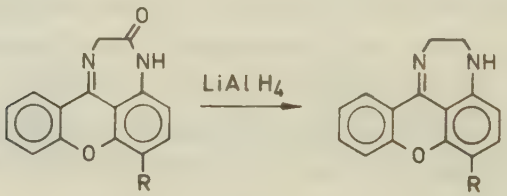


Abb. 14:
UV-Spektren der Verbindungen 34a,34b 36a,36c (in Dioxan)

Im Kernresonanzspektrum von **36a,b** erscheint die CH_2-Gruppe im Vergleich zu **34a,b** um 0,4 bzw. 0,34 ppm zu tieferem Feld verschoben als breites Singulett.

z.B.

Beim Erhitzen der Benzodiazepinone **34a,b** mit $LiAlH_4$ in Tetrahydrofuran[41] wurde die Carbonylgruppe zur Methylengruppe reduziert. Ich erhielt so die Benzodiazepine **37a,b**.



36a R=H
b R=Cl

37 a,b

Die Massenspektren und die Elementaranalysen passen gut zu den dargestellten Verbindungen. Im IR-Spektrum tritt keine Carbonylgruppe mehr auf. Die NH-Gruppe zeigt bei 3420/cm eine scharfe Bande. Aus den Daten der NMR-Spektren geht die Struktur der Verbindungen eindeutig hervor: Die aromatischen Protonen werden um 7,3 ppm registriert; das Proton in 12-Stellung erscheint wie bei den Diazepinonen zu tieferem Feld verschoben (8,16 ppm). Während jedoch im Kernresonanzspektrum der Verbindung **34b** das Proton in 9-Stellung durch o-Kopplung ein Dublett bei 7,43 ppm bildet, erscheint es hier, da der Einfluß der Carbonylgruppe fehlt, bei höherem Feld, und zwar bei 6,16 ppm. Dem bei tieferem

Feld liegenden Signal für das Proton in 6-Stellung sind die Signale in 9-, 10- und 11-Stellung überlagert.(7,5 - 7,0 ppm). Ferner bewirkt die Reduktion der Carbonylgruppe, daß das NH-Proton nicht mehr bei sehr tiefem Feld, sondern bei 4,9 ppm als breites Signal erscheint. Das Signal verschwindet nach Zugabe von D_2O. Die Protonen der Methylengruppe in 2-Stellung des Diazepinringes werden durch Kopplung mit den Nachbarprotonen als Triplett (4,16 ppm) registriert. Die Protonen in 3-Stellung ergeben durch zusatzliche teilweise Kopplung mit dem Proton der NH-Gruppe ein weiter aufgespaltenes Triplett bei 3,54 ppm, das nach Zugabe von D_2O in ein einfaches Triplett umgewandelt wird (Abb.15).

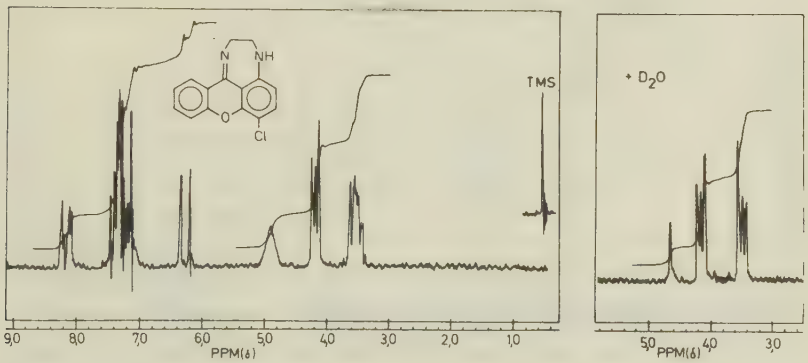


Abb. 15: a). NMR von 37b in $CDCl_3$
b). nach D_2O Zusatz

Das UV-Spektrum von **37a** zeigt Maxima bei 216, 252, 305 und 374 nm ($\log \varepsilon$ 3,72). Durch Zugabe von verdünnter Salzsäure schlägt die gelbe Farbe der Lösung nach rot um. Der Kurvenver-

lauf des Spektrums ändert sich erheblich. Besonders auffallend ist neben den Maxima bei 242, 265 und 336 nm das sehr große Maximum bei 456 nm (log ε : 3,70) (Abb.16).

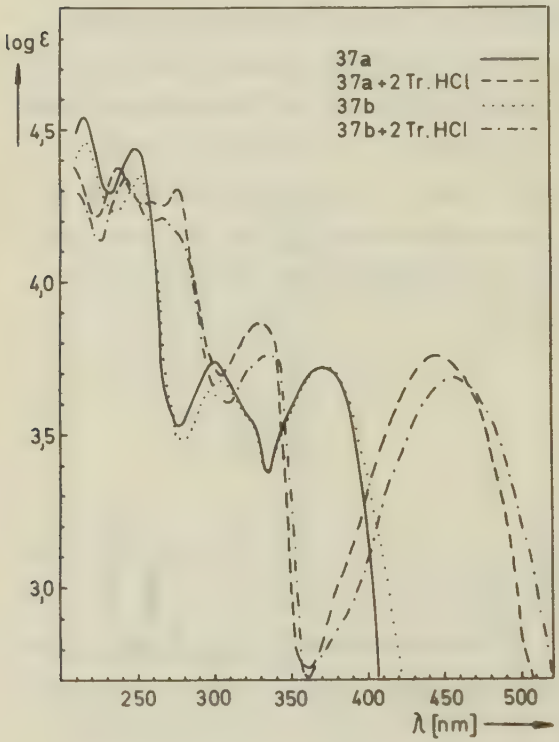


Abb. 16:
UV-Spektrum von 37a,b in Methanol und in Methanol + 2 Tr. 10% HCl

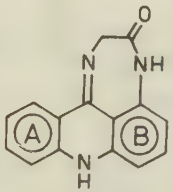
Diese durch Salzbildung hervorgerufene Farbvertiefung läßt sich durch die Formulierung eines mesomeriestabilisierten Monokations erklären.

3.

Versuche zur Darstellung von 3,4-Dihydro-2H-acridino (1,9-e,f)--1,4-diazepinen.

3.1.

Nachdem es mir gelungen war, Benzodiazepin-Derivate herzustellen, in denen die aromatischen Ringe A und B durch eine Ätherbrücke verknüpft sind, versuchte ich nun Substanzen zu synthetisieren, bei denen die beiden aromatischen Ringe durch eine NH-Gruppe verbunden sind.

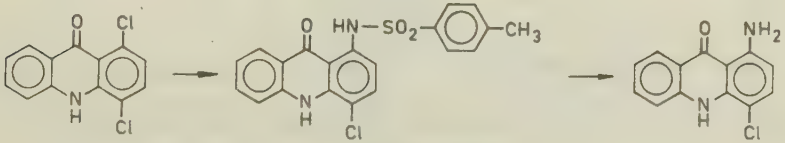


3.2.

Dazu schlug ich zunächst den gleichen Syntheseweg ein, der zur Darstellung der Xanthenodiazepine geführt hatte.

3.2.1.

Zur Herstellung der Ausgangssubstanz, des 1-Amino-4-chlor--acridons **40** , setzte ich das aus o-Chlorbenzoesäure und 2,5-Dichloranilin darstellbare 1,4-Dichloracridon[42] **38** mit p-Toluolsulfonsäure zum Tosylderivat **39** um, aus dem ich dann durch Verseifen das Aminoacridon **40** erhielt.



38 39 40

Das IR-Spektrum von **38** zeigt eine scharfe NH-Bande bei 3300/cm. Für die Carbonylgruppe wird eine sehr starke Bande bei 1620/cm registriert (Abb.17).

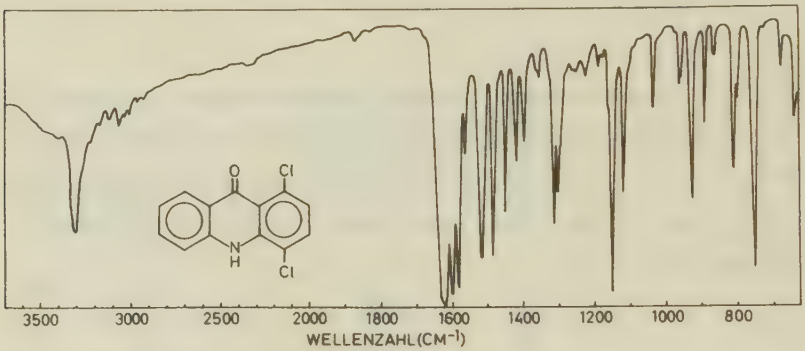


Abb. 17: IR-Spektrum (KBr) von 38

Im Kernresonanzspektrum (in CF_3COOH) werden die Signale für die aromatischen Protonen zwischen 7,72 und 8,42 ppm registriert. Das Signal für das Proton in 8-Stellung wird in charakteristischer Weise bei tieferem Feld bei 8,84 ppm wiedergegeben.
Im Infrarotspektrum des 1-Amino-4-chlor-acridons **40** erscheinen neben der intensiven NH-Bande bei 3300/cm zwei Banden für das primäre Amin bei 3400/cm bzw. 3465/cm. Die Bande bei 1620/cm ist wie bei **38** der Carbonylgruppe zuzuschreiben (Abb.18).

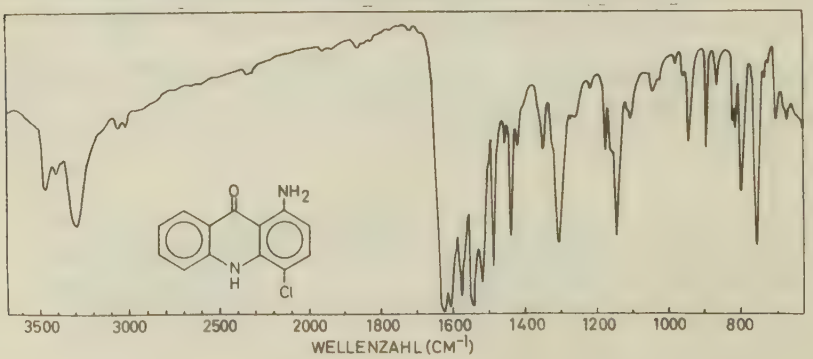


Abb. 18 IR-Spektrum (KBr) von 40

Im Kernresonanzspektrum wird für die NH-Gruppe ein Singulett bei 10,8 ppm registriert. Das Multiplett bei 8,63 ppm wird durch das Proton in 8-Stellung, das Singulett bei 8,41 ppm durch die primäre Aminogruppe verursacht. Die Signale der NH_2- und der NH-Gruppe treten nach D_2O-Zusatz nicht mehr auf. Die Protonen in 2- und 3-Stellung liefern ein AB-Quartett (J_{AB} = 8,3 Hz). Das Dublett für das Proton in Nachbarschaft zur Aminogruppe erscheint bei höherem Feld, bei 6,5 ppm, während das Proton in 3-Stellung ein Dublett bei 7,36 ppm bildet (Abb.19).

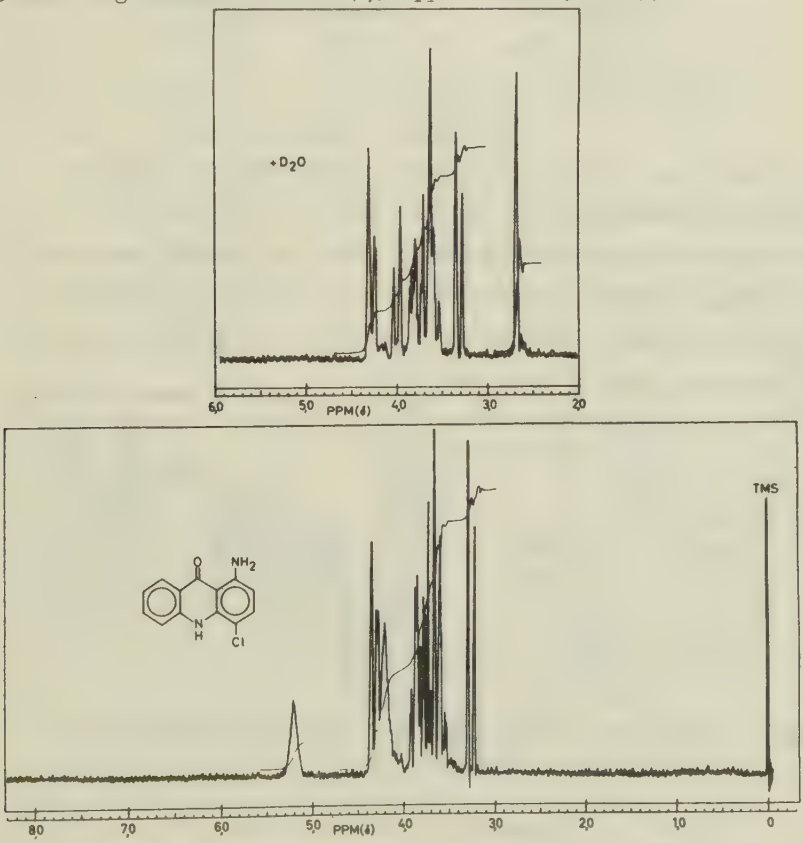
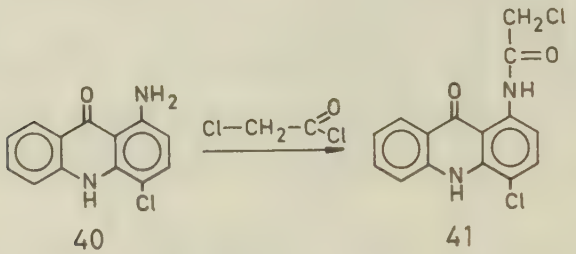


Abb. 19 NMR-Spektrum von 40 in Pyridin (Reg.Bereich 1000)

3.2.2.

Durch Umsetzung des 1-Amino-4-chlor-acridons **40** mit Chloracetylchlorid erhielt ich 1-Chloracetamido-4-chlor-acridon **41.**



40 41

Im IR-Spektrum von **41** fehlen die im Spektrum von **40** registrierten Banden für das primäre Amin. Die NH-Gruppe des Acridons wird durch eine intensive Bande bei 3290/cm angezeigt, die Carbonylgruppe des Acridons durch ein Signal bei 1620/cm. Die Säureamidgruppe verursacht starke Amid-I- und Amid-II-Banden bei 1660 bzw. 1530/cm (Abb.20).

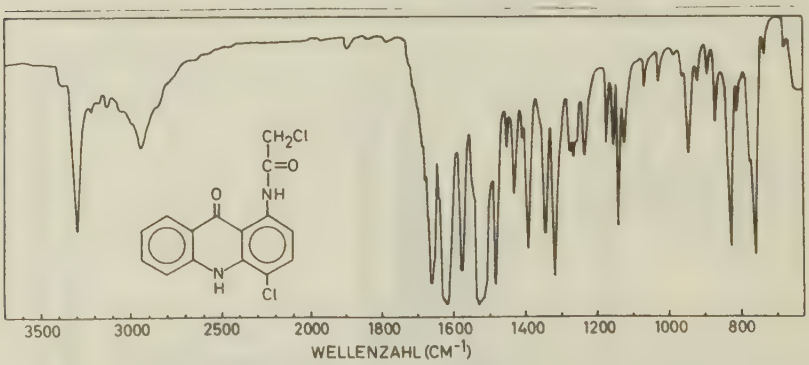


Abb. 20: IR-Spektrum (KBr) von 41

Im Kernresonanzspektrum der Verbindung **41** werden drei scharfe Singuletts registriert (4,45 ppm:-CH_2-, 10,95 ppm:-NH-, 14,03 ppm:-NH-CO-). Die Signale bei 10,95 ppm und 14,03 ppm treten nach Deuterierung nicht mehr auf. Die Signale der Protonen in 2- und 3-Stellung bilden wie im Spektrum von **40** ein AB-Quartett (J_{AB} = 8,4 Hz). Während jedoch bei 40 das Proton in 2-Stellung einer primären Aminogruppe benachbart ist und ein Signal bei 6,5 ppm gibt, ist bei **41** durch Chloracetylierung eine Säureamidgruppe entstanden, wodurch das Signal für das Proton in 2-Stellung zu tieferem Feld verschoben wird und bei 8,35 ppm erscheint; das Signal für das Proton in 3-Stellung wird bei 7,76 ppm registriert (Abb.21).

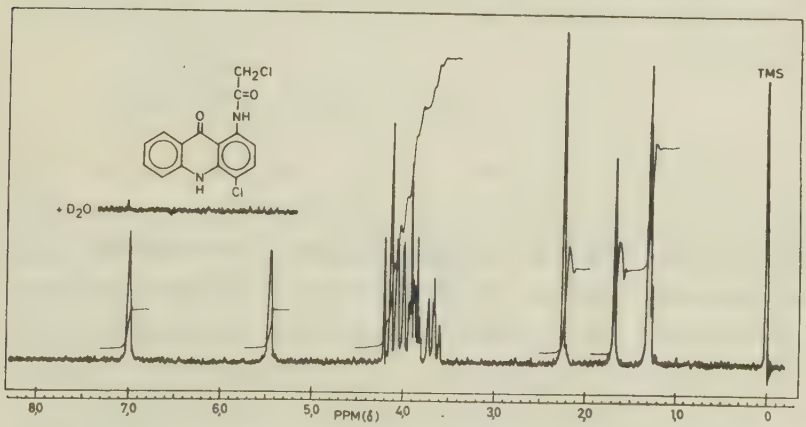
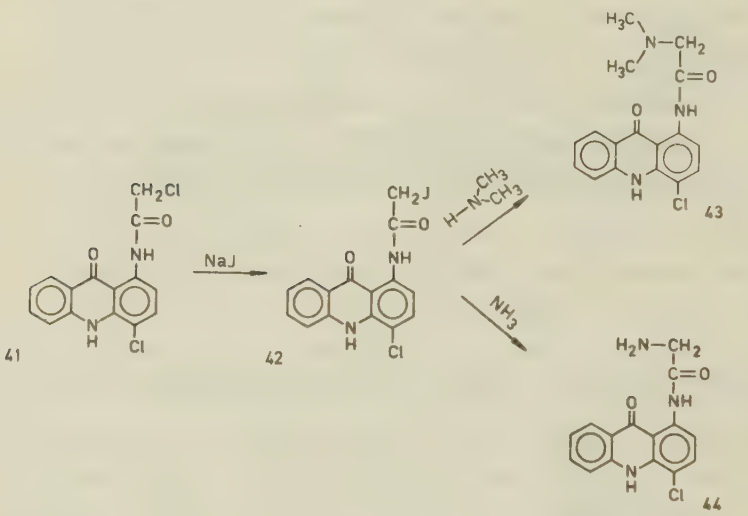


Abb. 21: NMR-Spektrum von 41 in DMSO (Reg.Bereich 1000)

3.2.3.

Aus 1-Chloracetamido-4-chlor-acridon **41** stellte ich nun zunächst mit Natriumjodid das Jodderivat **42** dar, um die

Ausbeute des Aminoderivates **44** zu verbessern. Beim Erhitzen des Jodderivates mit Dimethylamin in Tetrahydrofuran erhielt ich das 1-Dimethylamino-acetamido-4-chlor-acridon **43** .



Die Struktur der Verbindung **43** läßt sich durch das Kernresonanzspektrum beweisen. Ein Signal für die NH-Gruppe des Acridons erscheint bei 10,88 ppm, für das Saureamidproton wird ein Singulett bei 13,76 ppm wiedergegeben. Die aromatischen Protonen (7,12 - 8,64 ppm) werden durch das gleiche Aufspaltungsmuster wiedergegeben wie im Spektrum der Ausgangssubstanz **41** . Das Signal für die CH_2-Gruppe erscheint erwartungsgemäß zu höherem Feld verschoben, bei 3,15 ppm, (41: 4,45 ppm).Das scharfe Singulett bei 2,36 ppm ist den beiden Methylgruppen

zuzuordnen (Abb.22).

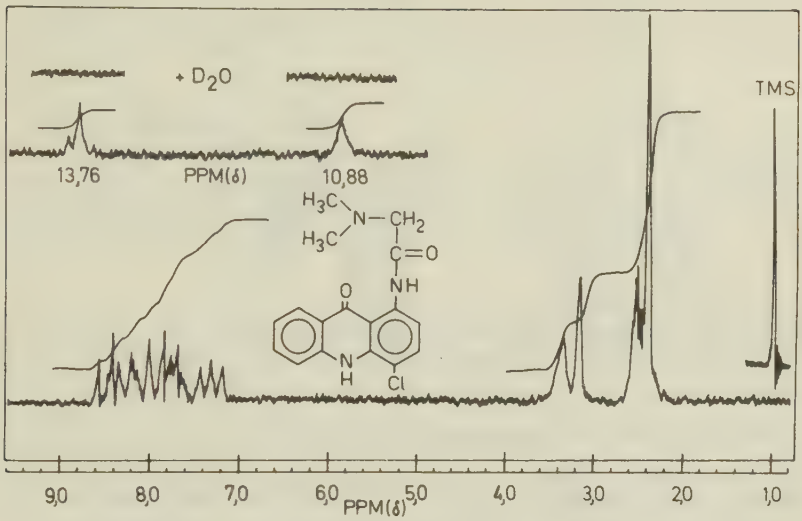


Abb. 22: NMR-Spektrum von 43 in DMSO

Durch Umsetzung von 1-Chloracetamido-4-chlor-acridon mit Ammoniak im Bombenrohr erhielt ich 1-Aminoacetamido-4-chlor--acridon **44** . Die Elementaranalysen und das Massenspektrum bestätigen die Struktur der Verbindung. Der Molpeak m/e 301 stimmt mit dem berechneten Molekulargewicht überein, Abspalten von $-CH_2-NH_2$ führt zu dem Bruchstück m/e 271.

Das Infrarotspektrum dieser Verbindung zeigt zwei schwache Banden für die primäre Aminogruppe (3350/cm und 3390/cm). Die NH-Gruppe des Acridons wird durch eine stärkere Absorption bei 3280/cm wiedergegeben. Das sekundäre Amid verursacht eine Bande bei 1660/cm (Amid-I-Bande) und eine sehr intensive breite Bande bei 1520/cm (Amid-II-Bande). Die Absorption bei

1620/cm wird wieder durch die Carbonylbande des Acridons hervorgerufen (Abb.23).

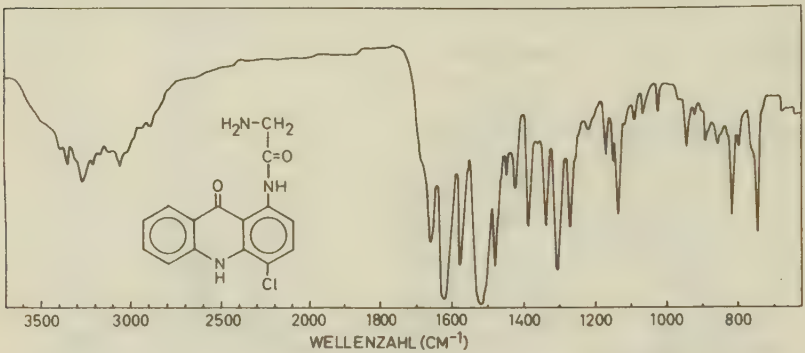


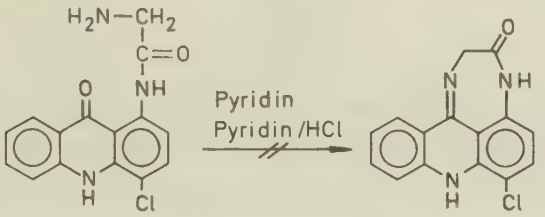
Abb. 23: IR-Spektrum (KBr) von 44

Das NMR-Spektrum ließ sich wegen der schlechten Löslichkeit von **44** nur in Trifluoressigsäure aufnehmen, so daß weder für die beiden NH-Protonen, noch für die Aminogruppe Signale registriert werden. Die Signale für die aromatischen Protonen liegen zwischen 7,2 und 8,6 ppm. Die CH_2-Gruppe liefert bei 4,56 ppm kein scharfes Singulett, sondern ein schwach aufgespaltenes Signal. Diese Signalform läßt sich dadurch erklären, daß die CH_2-Gruppe zum Teil mit der benachbarten Ammoniumgruppe koppelt.

3.2.4.

Um den Benzodiazepinring zu schließen, erhitzte ich 1-Aminoacetamido-4-chlor-acridon wie die entsprechenden Xanthon-Verbindungen in Pyridin unter Zusatz von Pyridinhydrochlorid. Doch selbst durch mehrtägiges Erwärmen unter Rückfluß gelang es mir

nicht, **44** unter Wasseraustritt in das Acridino-diazepin **45** überzuführen, sondern ich erhielt die unveränderte Ausgangssubstanz zurück.

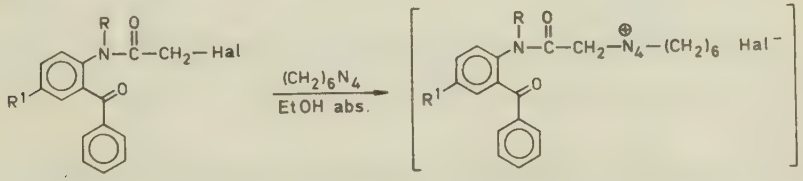


44 45

Auch bei veränderten Reaktionsbedingungen, z.B. bei Verwendung von Chinolin bzw. Lutidin als Lösungsmittel, erhielt ich stets nur die unveränderte Ausgangssubstanz zurück. Cyclisierungsversuche durch Erhitzen in Dimethylsulfoxid oder in Toluol unter Zusatz von p-Toluolsulfonsäure scheiterten ebenfalls.

3.3.

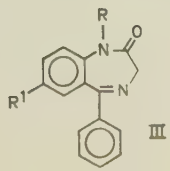
Ein kürzlich angegebenes Verfahren[43] zur Darstellung von Benzodiazepinen geht von 2(2-Haloacetamido-)-benzophenon (I) aus. Beim Erhitzen mit Urotropin in absolutem Äthanol entsteht zunächst ein Ammoniumsalz (II), aus dem sich dann durch weiteres Erhitzen das gewünschte Benzodiazepin bildet.



I II

Hal = Cl oder Br

	R	R^1
III a	CH_3	Cl
b	H	Cl
c	H	NO_2



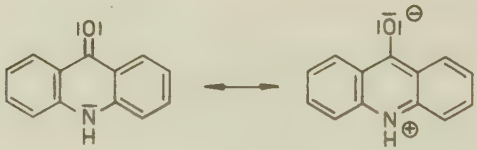
III

3.3.1.

Ich erhitzte unter Rückfluß 1-Chloracetamido-4-chlor-acridon **41** mit Urotropin in absolutem Äthanol. Es entstanden jedoch nur Zersetzungsprodukte. Das gewünschte Diazepin ließ sich nicht isolieren.

3.4.

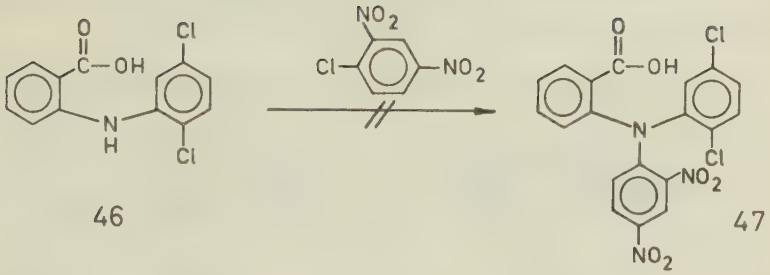
Die bisher formulierte Struktur des Acridons gibt das Reaktionsverhalten der Carbonylgruppe nur unvollständig wieder. So reagiert zum Beispiel Acridon weder mit Hydoxylamin noch mit Phenylhydrazin. Wie beim 4-Chinolon und 4-Pyridon wird durch Aromatisierung des mittleren Ringes der Ketoncharakter der Carbonylgruppe derart abgeschwächt, daß diese Reaktionen nicht mehr stattfinden können[44]. Durch die Formulierung des Acridons als mesomeriestabilisierte Verbindung wird das Reaktionsverhalten dieser Verbindung besser wiedergegeben.



Um den Ketoncharakter des Acridons zu verstärken, lag der Gedanke nahe, das freie Elektronenpaar des Stickstoffs zu binden.

3.4.1.

Daher setzte ich 2',5'-Dichlor-N-phenyl-anthranilsäure mit 2,4-Dinitro-chlorbenzol um[45], um das Proton am Stickstoff durch einen elektophilen Substituenten zu ersetzen.

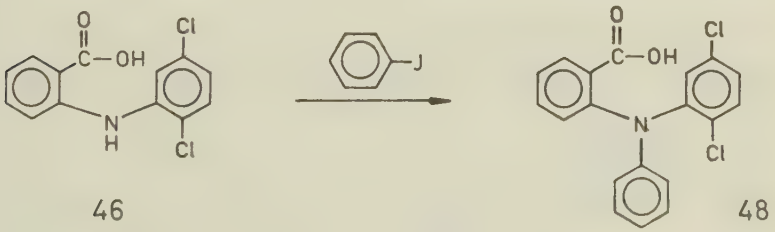


46 47

Es gelang mir jedoch nicht, diese Substanz herzustellen. Ich konnte nur Zersetzungsprodukte isolieren.

3.4.2.

Setzte ich jedoch bei der Umsetzung mit **46** statt 2,4-Dinitrochlorbenzol Jodbenzol ein, verlief die Umsetzung erwartungsgemäß.

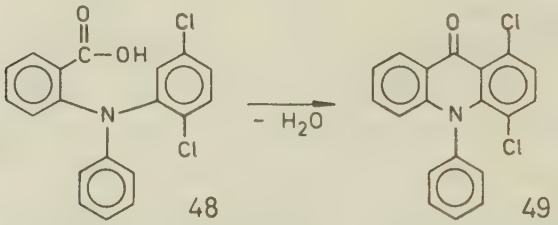


46 48

Die Bande für die NH-Gruppe der Ausgangssubstanz tritt sowohl im IR- (46: 3290/cm) als auch im NMR-Spektrum (46:10,74 ppm) nach der Reaktion nicht mehr auf.

3.4.3.

Durch Erwärmen in konzentrierter Schwefelsäure erhielt ich aus **48** das 1,4-Dichlor-10-phenyl-acridon **49** .



48 49

Die Elementaranalysen und das Massenspektrum mit seinem Molpeak m/e 339 bestätigen die Cyclisierung unter Wasseraustritt. Durch aufeinanderfolgendes Abspalten der beiden Chloratome ist der Basispeak m/e 269 zu erklären. C=O-Eliminierung führt zum Bruchstück m/e 241 (Abb.24).

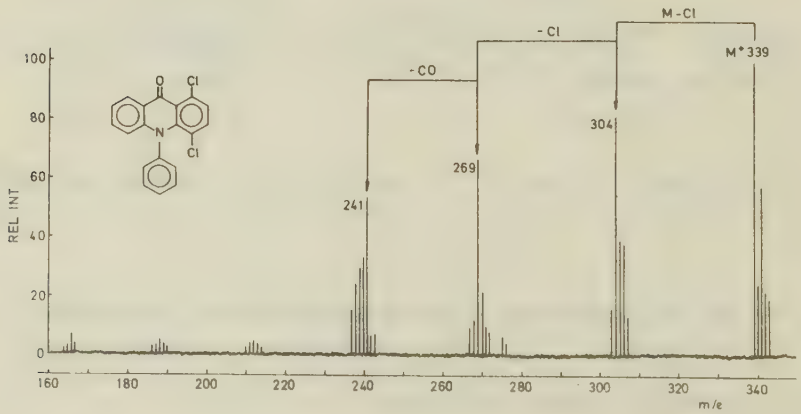
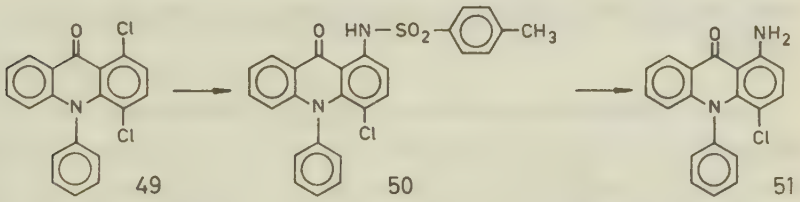


Abb. 24: Massenspektrum von 49

Im IR-Spektrum erscheint die Carbonylgruppen-Bande des Acridons bei 1635/cm, während die Bande für die Carbonsäure der Ausgangssubstanz **48** bei 1700/cm liegt.

3.4.4.

Das 1,4-Dichlor-10-phenyl-acridon **49** verarbeitete ich wie 1,4-Dichlor-acridon **38** weiter. Durch Erhitzen mit p-Toluolsulfonsäure in Nitrobenzol und anschließendes Verseifen mit Schwefelsäure erhielt ich das 1-Amino-4-chlor-10-phenyl-acridon **51** .

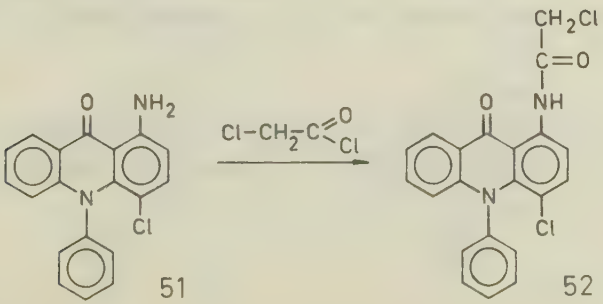


Das Infrarotspektrum beweist die entstandene Aminogruppe durch zwei charakteristische Banden bei 3350 bzw. 3460/cm.

Im Kernresonanzspektrum wird die Aminogruppe durch ein breites, flaches Signal bei 4,59 ppm wiedergegeben, das nach D_2O-Zusatz nicht mehr auftritt.

3.4.5.

Die Umsetzung von **51** mit Chloracetylchlorid führte zum 1--Chloracetamido-4-chlor-10-phenyl-acridon **52** .



Das Massenspektrum von **52** zeigt folgende Fragmentierungen: m/e 396 (Molpeak), 361 (-Cl), 347 ($-CH_2$), 319 (-CO), 284 (-Cl), 256 (-C=O).

Im Infrarotspektrum treten für die entstandene Säureamidgruppe die typischen Amid-I- und Amid-II-Banden (1690 bzw. 1540/cm) auf.

Im Kernresonanzspektrum erscheint ein Singulett bei 10,7 ppm für die NH-Gruppe sowie bei 4,27 ppm für die CH_2-Gruppe. Die aromatischen Protonen werden zwischen 7,1 und 8,6 ppm wiedergegeben. Das bei 6,76 ppm liegende Dublett wird durch die Protonen des N-Phenylringes in 2- und 6-Stellung hervorgerufen. (Abb.25).

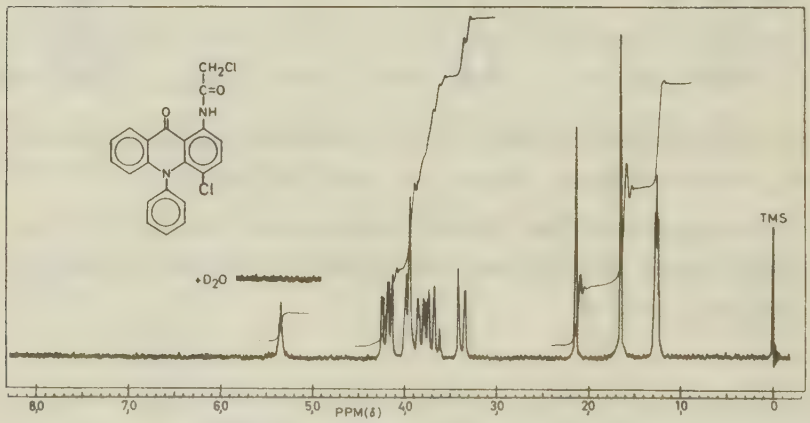
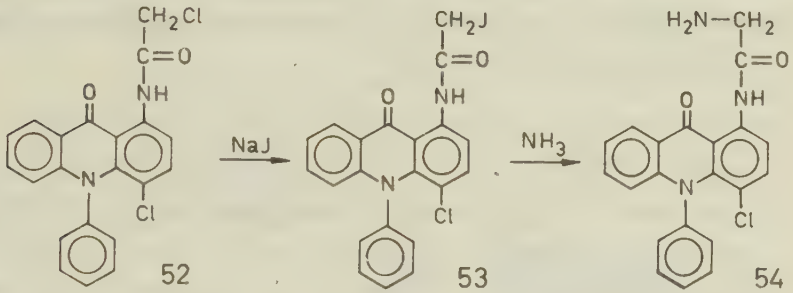


Abb. 25: NMR-Spektrum von 52 in DMSO (Reg.Bereich 1000)

3.4.6.

Durch Erhitzen von **52** mit Natriumjodid in wasserfreiem Aceton entstand das Jodderivat **53**, welches ich im Bombenrohr mit

flüssigem Ammoniak zum 1-Aminoacetamido-4-chlor-10-phenyl--acridon **54** umsetzte.



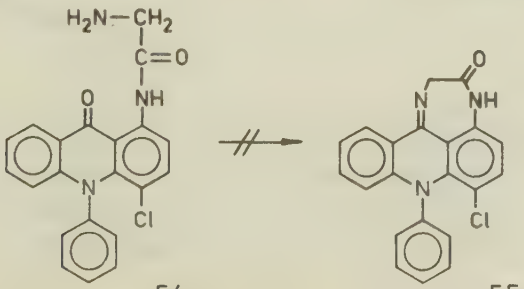
52 53 54

Das IR-Spektrum zeigt zwei schwache Banden für die Aminogruppe (3430 und 3500/cm).

Im Kernresonanzspektrum (in DMSO) liefert die NH_2-Gruppe ein breites Singulett bei 3,62 ppm, welches nach D_2O-Zusatz verschwindet. Das Singulett für die CH_2-Gruppe erscheint nach Substitution des Halogens in **52** durch die Aminogruppe zu höherem Feld verschoben bei 3,35 ppm (52: 4,27 ppm).

3.4.7.

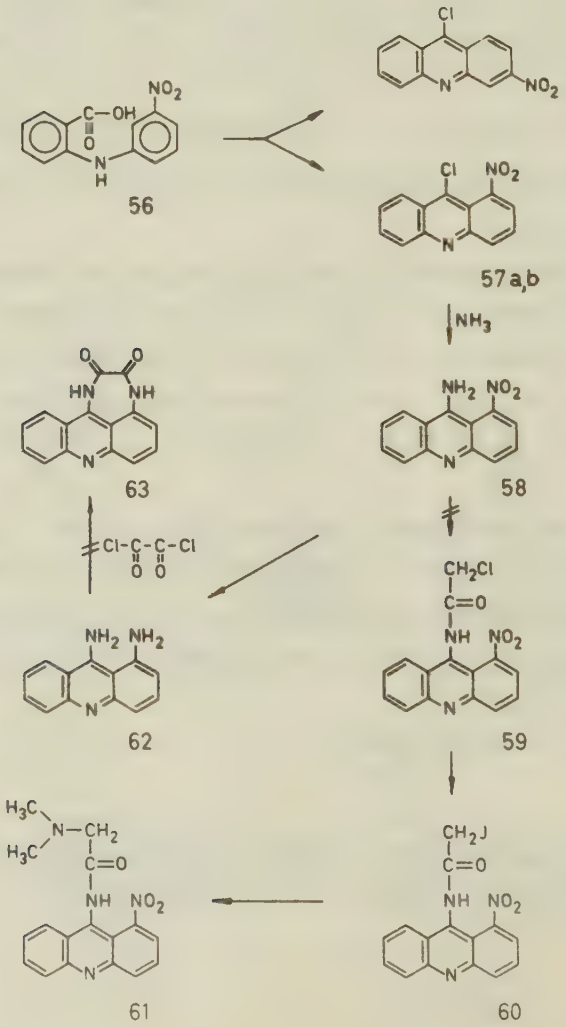
Wie beim 1-Aminoacetamido-4-chlor-acridon versuchte ich, **54** durch Erhitzen in Pyridin unter Zusatz von Pyridinhydrochlorid in das Acridinodiazepin überzuführen. Doch auch in diesem Fall gelang mir die Cyclisierung nicht, sondern ich erhielt nur die Ausgangssubstanz zurück.



54 55

3.5.

Nachdem so meine Versuche zur Synthese von Acridino-diazepin gescheitert waren, versuchte ich tetracyclische Acridin-Derivate in folgender Weise darzustellen:



3'-Nitro-diphenylamin-carbonsäure (2) **56** ließ sich nach Ullmann[46] darstellen. Lehmstedt und Schrader[47] beschrieben die Darstellung des Isomeriegemisches **57a,b**, aus dem Hampton und Magreth[48] 1-Nitro-9-amino-acridin **58** herstellten. Durch Reduktion erhielten sie das 1,9-Diaminoacridin **62**. Es gelang mir in der angegebenen Weise, diese Verbindungen darzustellen. Ich plante nun, Substanz **62** mit Oxalylchlorid zum Benzodiazepinderivat **63** zu kondensieren, Jedoch gelang es mir trotz Verwendung verschiedener Lösungsmittel und Anwendung verschiedener Reaktionsbedingungen nicht, aus dem Gemisch der Reaktionsprodukte die gesuchte Substanz **63** zu isolieren. Versuche, die pharmakologisch interessante Substanz **61** herzustellen, scheiterten ebenfalls. 1-Nitro-9-amino-acridin reagierte zwar mit Chloracetylchlorid zu einem blaßgelben Produkt, welches sich jedoch nicht isolieren ließ. Unter Lufteinwirkung zersetzte sich die Substanz sofort zu einer teerigen Masse.

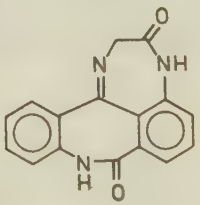
4.

Versuche zur Darstellung von 3,4-Dihydro-2H-(5,6-dihydro--morphanthridino-5,11-dion)-(1,11-e,f)-1,4-diazepin.

4.1.

Während der Ketoncharakter der Carbonylgruppe des Xanthons stark genug ausgeprägt ist, um 1-Aminoacetamido-xanthon-derivate unter Wasseraustritt zu Diazepinabkömmlingen zu kondensieren, gelang mir die Synthese entsprechender Acridino-diazepine nicht.

Um den aromatischen Charakter des heterocyclischen Acridon-Ringes zu vermindern und bessere sterische Bedingungen fur einen Diazepin-Ringschluß zu schaffen, plante ich nun, Morphanthridin-dione zu Morphanthridino-diazepinen **64** zu synthetisieren.



64

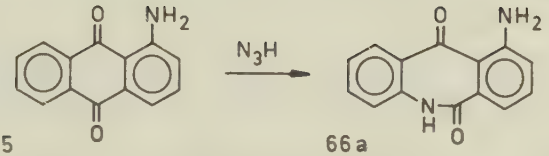
4.2.

Auch in diesem Fall sollte das 1-Aminoderivat des tricyclischen Ketons **(66 a)** als Ausgangssubstanz dienen.

4.2.1.

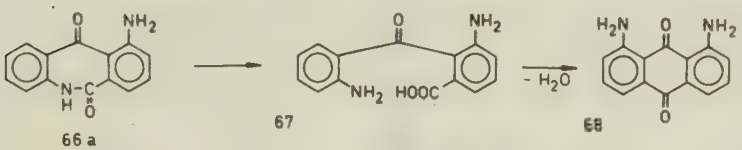
Caronna und Palazzo[49] haben die Synthese des 1-Amino-5,6--dihydro-morphanthridin-6,11-dions **66a** durch Anwendung der Schmidt-Reaktion auf das 1-Amino-anthrachinon **65** be-

schrieben.



65 66a

Den italienischen Autoren nach wird nur eine Carbonylgruppe zur Säureamidgruppe umgewandelt; von den vier möglichen isomeren 1-Amino-morphanthridin-dionen soll sich ausschließlich das 1-Amino-5,6-dihydro-morphanthridin-5,11-dion bilden. Zum Beweis für diese Aussage wurde das Reaktionsprodukt mit Alkali behandelt, um die Lactamgruppe zu spalten. Dann wurde die so entstandene Säure **67** mit Schwefelsäure behandelt, um das Diaminoanthrachinon **68** zu erhalten. Tatsächlich konnte diese Verbindung isoliert werden.



66a 67 68

Wäre die Schmidt-Raktion anders verlaufen, hätte man 1,2-Diamino- oder 1,5-Diamino-anthrachinon erhalten müssen. Bei dem isomeren Morphanthridin, bei dem nach der Spaltung des

mittleren Ringes beide ortho-Stellen besetzt sind, hätte man keine Anthrachinonkondensation erreichen können.

4.2.2.

Ich setzte nun 1-Amino-anthrachinon nach der angegebenen Vorschrift mit Natriumazid in konzentrierter Schwefelsäure um und erhielt, wie beschrieben, goldgelbe Kristalle, die allerdings nicht den angegebenen Schmelzpunkt (248°) zeigten; sie zerflossen bereits bei 243°C, um dann bei 248°C eine klare Schmelze zu geben. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt nur einen Fleck. Das Massenspektrum bestätigt mit einem Molpeak (m/e 238) das Molekulargewicht; Abspaltung der Aminogruppe führt zum Bruchstück m/e 222, darauf folgende Eliminierung der beiden Carbonylgruppen zu den Fragmenten m/e 210 und m/e 182.

Das Infrarotspektrum zeigt deutlich die beiden typischen Banden für eine primäre Aminogruppe bei 3360 bzw. 3470/cm; eine Bande bei 3180/cm kann der Amidgruppe zugeordnet werden. Die Amid-I-Bande tritt bei 1665/cm auf. Da cyclische Amidverbindungen keine Amid-II-Bande liefern[50], fehlt diese Bande hier. Die Carbonylgruppe in 11-Stellung wird durch eine Bande bei 1630/cm vertreten (Abb.26).

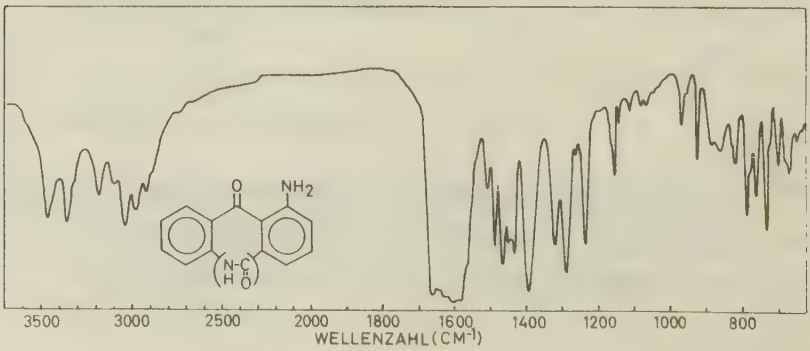


Abb. 26: IR-Spektrum (KBr) von 66

4.2.3.

Während alle diese Untersuchungen die Ergebnisse der Autoren[49] bestätigen, läßt das Kernresonanzspektrum Zweifel an der Formulierung aufkommen. Zwar erscheint die Amidgruppe erwartungsgemäß als breites Signal bei 6,2 ppm und tritt nach D_2O Zusatz

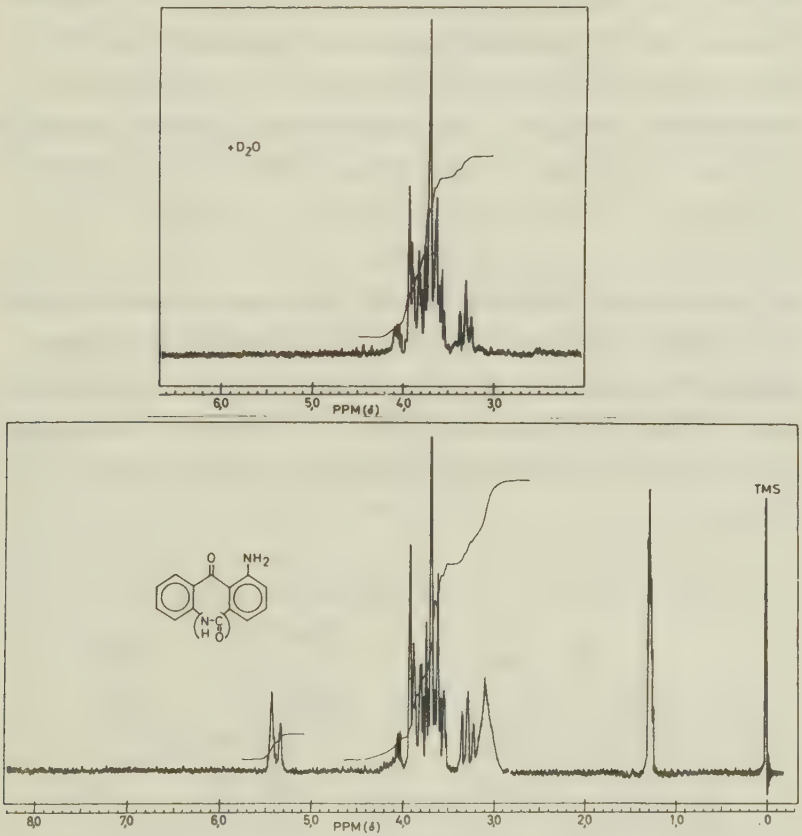
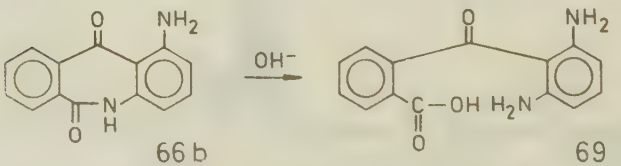


Abb. 27: NMR-Spektrum von 66a/b in DMSO (Reg.Bereich 1000)

nicht mehr auf; die aromatischen Protonen werden zwischen 7,0 und 8,33 ppm wiedergegeben; das der Amidgruppe benachbarte Proton liefert ein Multiplett bei etwas höherem Feld (6,56 ppm); für das Amidproton wird ein durch D_2O austauschbares Singulett bei 10,87 ppm registriert. Unerwartet ist jedoch ein weiteres Singulett bei 10,7 ppm mit ungefähr der halben Intensität eines Protons. Es verschwindet ebenfalls nach D_2O-Zusatz. Dieses Signal läßt sich nicht anders deuten, als daß es von der NH-Gruppe einer isomeren Verbindung herrührt, die offensichtlich von Caronna und Palazzo übersehen worden ist (Abb.27).

4.2.4.

Das NMR-Spektrum wird verständlich, wenn man annimmt, daß bei der Synthese des Aminomorphanthridins neben **66a** zu einem geringen Prozentsatz 1-Amino-5,6-dihydro-morphanthridin-6,11--dion **66b** entstanden ist, welches nach Spaltung der Lactamgruppe durch Alkali 2-(2,6-Diaminobenzoyl)-benzoesäure bildet.



66 b 69

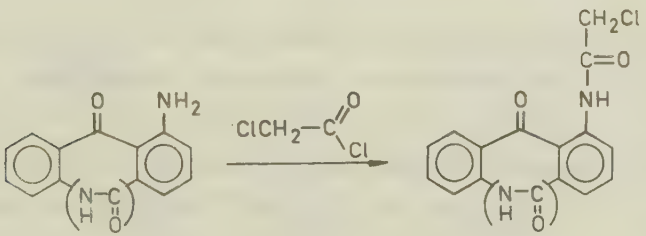
Bei der Kondensation mit Schwefelsäure erhält man daraus kein Anthrachinon, da beide ortho-Stellen besetzt sind. Bei der aufeinanderfolgenden Behandlung des Isomerengemisches mit Alkali und Schwefelsäure entsteht dann, wie beschrieben, ausschließlich 1,8-Diamino-anthrachinon, das nicht gegen die Existenz eines anderen isomeren Morphanthridin-dions spricht. Auch L.H. Werner[51] konnte isomere Reaktionsprodukte isolieren, nachdem er 2-Methyl- und 2-Chlor-anthrachinon in konzentrierter Schwefelsäure mit Natriumazid behandelt hatte.

4.2.5.

Bei meinen Untersuchungen interessierte die Darstellung eines Morphanthridinodiazepins, einer Verbindung, bei der die aromatischen Ringe A und B durch eine NH-CO-Gruppe verbunden sind. Ob sich dabei die NH-Gruppe in 5- oder 6-Stellung befindet, war weniger wichtig. Da es mir nicht gelang, mit den üblichen Methoden die Isomere zu trennen, arbeitete ich mit dem entstandenen Isomerengemisch weiter.

4.3.

Chloracetylierung von **66a,b** führte zu einem blaßgelben Reaktionsprodukt **70a,b** .



66 a,b 70 a,b

Die Elementaranalysen und das Massenspektrum stehen im Einklang mit der formulierten Struktur von **70 a,b**. Das Molekulargewicht wird durch den Molpeak m/e 314 bestätigt. Chlorabspaltung führt zum Bruchstück m/e 279, aus dem durch darauf folgende CH_2-Eliminierung der Basispeak m/e 265 entsteht. Weitere Abspaltung von C=O führt schließlich zum Bruchstück m/e 237 (Abb.28).

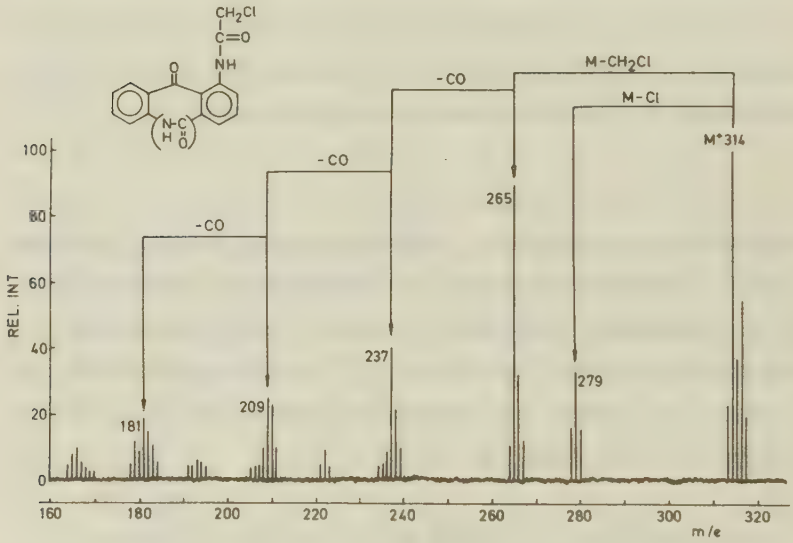


Abb. 28: Massenspektrum von 70 a/b

Das IR-Spektrum zeigt keine Banden mehr für ein primares Amin. Die beiden Säureamidgruppen liefern die breite Bande bei 1670/cm. Die hinzugekommene nicht cyclische Säureamidgruppe bedingt das Auftreten der breiten Amid-II-Bande bei 1545/cm. Die Carbonylgruppe in 11-Stellung wird durch die Schwingung bei 1640/cm

wiedergegeben (Abb.29).

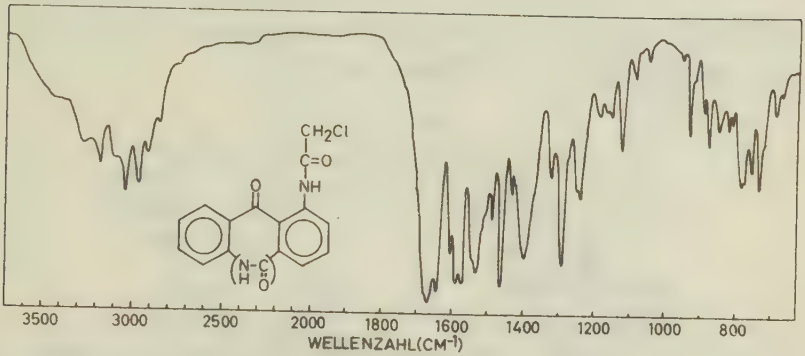


Abb.29: IR-Spektrum (KBr) von 70 a/b

Das Kernresonanzspektrum bestätigt die Umsetzung von **66a,b** zu **70a,b** und gleichzeitig meine Annahme von der Existenz der isomeren Verbindung **66b** . Die beiden Amidprotonen und die CH_2-Gruppe bilden jeweils ein Singulett (Ring-NH-CO: 11,01 ppm, -NH-CO-: 10,4 ppm, $-CH_2-$: 4,35 ppm). Neben jedem Signal erscheint jeweils ein wenig zu höherem Feld verschoben ein zweites schwächeres Singulett, welches der isomeren Verbindung zuzuschreiben ist. Die aromatischen Protonen sind durch die Signale zwischen 7,0 und 8,2 ppm vertreten (Abb.30).

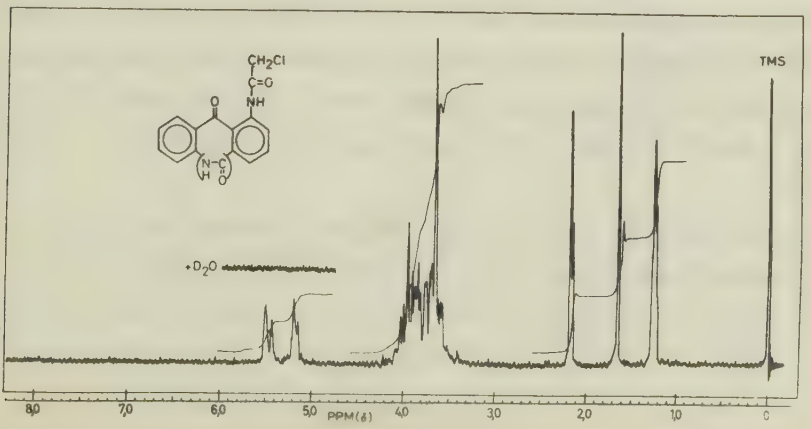
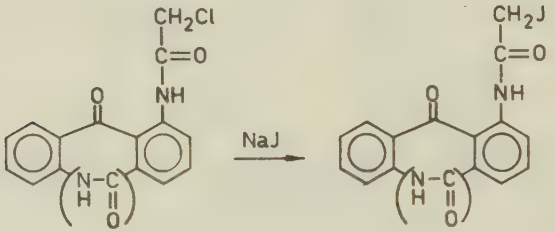


Abb. 30: NMR-Spektrum von 70a/b in DMSO (Reg.Bereich 1000)

4.4.

Wie die entsprechenden Xanthon- und Acridonderivate setzte ich nun **70a,b** zunächst mit Natriumjodid in Aceton zum 1-Jodacetamido-morphanthridin-dion **71a,b** um[52].



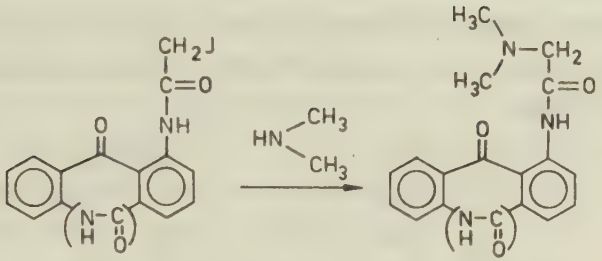
70a/b 71a/b

Diese Reaktion läßt sich am besten durch das Massenspektrum belegen. Neben dem Molpeak (m/e 406) läßt sich das durch Jodabspalten erhaltene Bruchstück mit der Massenzahl 279 beobachten, das gleiche, das bei der Ausgangssubstanz **70a,b** nach Chloreliminierung registriert wurde. Auch die weitere Aufspaltung erfolgt wie bei 1-Chloracetamido-morphanthridin-dion.
Im Kernresonanzspektrum bewirkt die Substitution des Chlors durch Jod eine schwache Verschiebung der Signale für das offenkettige Amid und die CH_2-Gruppe zu höherem Feld. (-NH-CO-: 70a = 10,4 ppm, 71a = 10,3 ppm; -CH_2-: 70a = 4,35 ppm, 71a = 3,95 ppm).

4.5.

Beim Erhitzen des Jodderivates **71a,b** mit Dimethylamin in Tetrahydrofuran erhielt ich das Dimethylaminoacetamido-

-morphanthridin-dion **72a,b** .



71 a,b 72 a,b

Im Massenspektrum tritt neben dem Molpeak m/e 323 nach Abspalten von $-CH-N(CH_3)_2$ das gleiche Bruchstück m/e 265 auf wie bei der Ausgangssubstanz nach $-CH_2-J$-Eliminierung. Die weitere Aufspaltung kann dort entnommen werden.

Im Kernresonanzspektrum werden die beiden Amidprotonen um 10,92 ppm wiedergegeben. Die Signale treten nach D_2O-Zusatz nicht mehr auf. Die CH_2-Gruppe liefert ein Singulett bei 3,12 ppm erwartungsgemäß im Vergleich zur Ausgangssubstanz um 0,83 ppm zu höherem Feld verschoben. Das scharfe Singulett bei 2,42 ppm vertritt die beiden Methylengruppen (Abb.31).

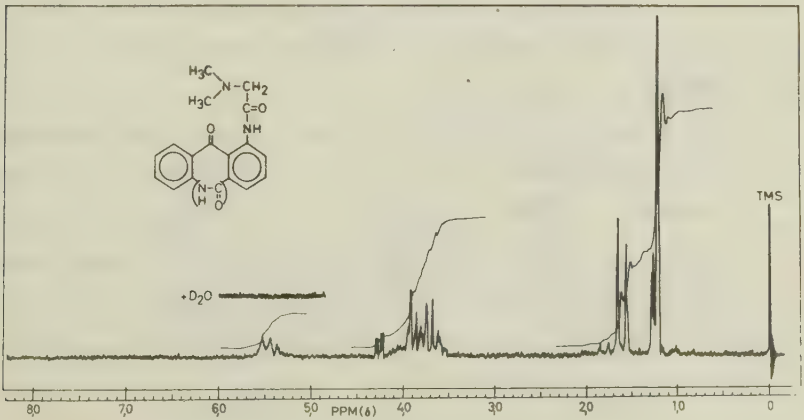
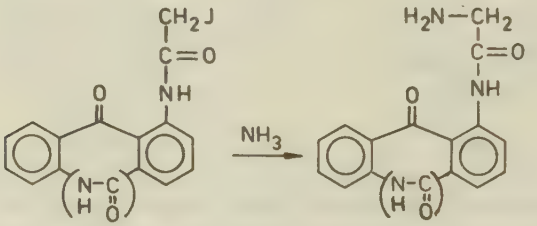


Abb. 31: NMR-Spektrum von 72 a/b in DMSO (Reg.Bereich 1000)

4.6.

Durch Behandeln von 1-Jodacetamido-morphanthridin-dion **71a,b** mit flüssigem Ammoniak entweder im Bombenrohr oder in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel entstand 1-Aminoacetamido-morphanthridin-dion **73a,b** .

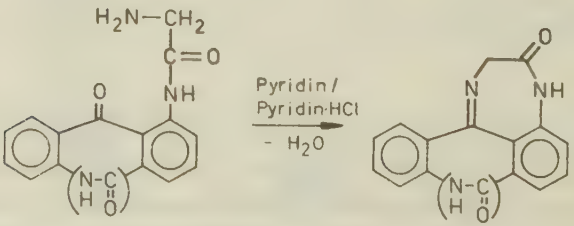


71 a,b 73 a,b

Über die Struktur der entstandenen Verbindung gibt am besten das NMR-Spektrum Auskunft. Die Aminogruppe verursacht ein sehr starkes Signal bei 3,92 ppm und tritt nach D_2O-Zusatz nicht mehr auf. Die ihr benachbarte CH_2-Gruppe ist jetzt nicht mehr dem elektonegativen Einfluß des Jodes ausgesetzt und liefert ein Singulett bei höherem Feld, nämlich bei 3,5 ppm (71a = 3,95 ppm).

4.7.

Wie bei den entsprechenden Xanthon- und Acridon-Derivaten sollte nun die Aminoacetamidoverbindung **73a,b** zum Benzodiazepinderivat **74a,b** cyclisiert werden.

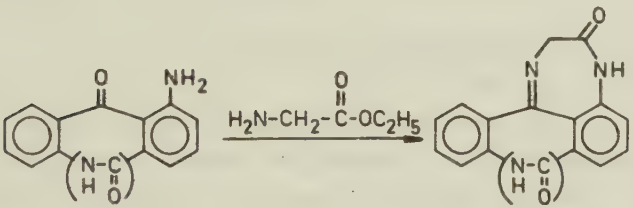


73 a/b 74 a/b

Dazu erhitzte ich **73 a,b** in Pyridin unter Zusatz von Pyridinhydrochlorid. Nach zweitägigem Erhitzen isolierte ich ein amorphes gelbes Substanzgemisch. Dünnschichtchromatographisch ließen sich drei verschiedene Substanzen nachweisen, die ich jedoch nicht identifizieren konnte, da meine Bemühungen, die Verbindungen durch fraktionierte Kristallisation oder Säulenchromatographie zu trennen, fehlschlugen.

4.7.1.

Wie chromatographisch nachweisbar war, entstanden die gleichen Reaktionsprodukte beim Umsetzen von 1-Amino-morphanthridin **66 a b** mit Glycinester in Pyridin[28].



66 a/b 74 a/b

4.7.2.

Neben größeren Mengen 1-Amino-morphanthridin liegt in beiden Fällen wahrscheinlich zu einem geringen Anteil auch das gesuchte Diazepin vor. Zwar liefern die nicht zu trennenden Reaktionsprodukte keine auswertbaren NMR- und IR-Spektren, aber das Massenspektrum unterstützt meine Vermutung. Es weist den Molpeak des Morphanthridino-diazepins m/e 277 und einen starken M-1 Peak auf. Durch C=O-Eliminierung entstehen

die Fragmente m/e 249 und m/e 248 (Abb.32).

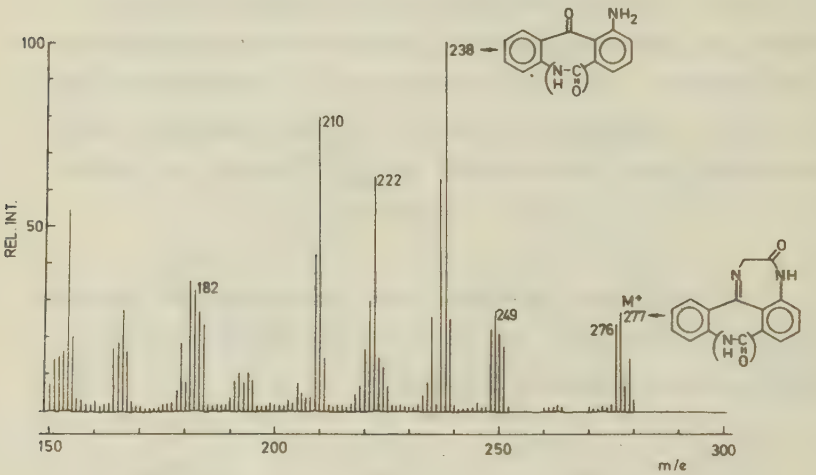


Abb. 32: Massenspektrum von 74 a/b

4.7.3.

Schließlich wandte ich die beim Acridon beschriebene Methode (S.45)[43], bei der durch Umsetzung von 2-(2-Haloacetamido)--benzophenon mit Urotropin in Äthanol Benzodiazepin erhalten wird, auf die entsprechenden Morphanthridinderivate **70a,b** und **71a,b** an, doch es entstanden nur mehrere Zersetzungsprodukte.

5.

Konformationsanalyse von Xantheno-1,4-diazepinen.

5.1.

Conrow und Mitarbeiter[53] untersuchten die Temperaturabhängigkeit der NMR-Spektren verschiedener Cycloheptatrienderivate und konnten für den Cycloheptatrienring eine bewegliche Wannenform nachweisen.

Mit dem gleichen Ergebnis sind solche Untersuchungen bei heterocyclischen Siebenringen wie Ox-[54], Az-, Diaz-[55] und Thiazepinen[56] vorgenommen worden.

Nuhn und Bley[57] sowie Linscheid und Lehn[58] untersuchten unabhängig voneinander die Konformation einiger 1,4-Benzodiazepine und kamen zu dem Schluß, daß auch der 1,4-Benzodiazepinring in der Wannenform vorliegt, die bei entsprechend hoher Temperatur mit einer ihr äquivalenten Form im kinetischen Gleichgewicht steht. Ferner beobachteten sie, daß Alkylsubstituenten am Säureamidstickstoff die konformative Beweglichkeit des Diazepinringes behindern.

Linscheid und Lehn[58] erklären diese Beobachtung mit einer sterischen Hinderung im Übergangszustand, in welchem die Alkylgruppe dem benachbarten Proton am ankondensierten Benzolring sehr nahe kommt. Je größer die Substituenten sind, desto stärker verlangsamen sie die Inversion.

5.1.1.

Die untersuchten Benzodiazepine Diazepam, Nitrazepam und Chlordiazepoxid (Kap. 1.4.1.) besitzen in 3-Stellung jeweils eine isolierte Methylengruppe, die eine Konformationsuntersuchung

mittels NMR-Spektroskopie ermöglicht.

Die beiden Protonen der Methylengruppe sind äquatorial bzw. axial angeordnet und vertauschen beim Umklappen des Diazepinringes ihre Stellung. Geht die Umwandlung von der einen in die andere Wannenform bei hinreichend hohen Temperaturen sehr rasch vonstatten, kann das Spektrometer das axiale Proton nicht vom äquatorialen unterscheiden, und für beide Wasserstoffatome wird nur ein Singulett beobachtet. Wird die Temperatur erniedrigt, verlangsamt sich die Umklappgeschwindigkeit, das Singulett verbreitert sich, und schließlich wird bei weiterer Temperatursenkung für die Methylenprotonen ein AB-Spektrum registriert. Das Signal bei höherem Feld ist dem axialen Proton zuzuordnen, da es sich über dem ankondensierten Benzolring befindet und durch den Ringstrom des Aromaten abgeschirmt wird, während das äquatoriale Proton durch den Anisotropieeffekt der in der selben Ebene liegenden Lactamgruppe "entschirmt" wird und bei tieferem Feld absorbiert.

Bei der Aufspaltungstemperatur t_c, bei der die eine Absorption der Methylenprotonen gerade beginnt, in zwei verschiedene Absorptionen aufzuspalten, läßt sich die Geschwindigkeitskonstante K_c der Ringinversion nach der Formel (1) berechnen[55,58].

$$k_c = 2{,}22 \sqrt{\Delta\nu^2 + 6J_{AB}^2} \qquad (1)$$

Die freie Aktivierungsenthalpie $\Delta G_c^{\neq}$ bei der Temperatur t_c wurde nach der folgenden Beziehung ermittelt:[55,58]

$$\Delta G_c^{\neq} = 4{,}57\ T_c\ (\ 10{,}32 + \log T_c/k_c)$$

J_{AB} = Kopplungskonstante von H_a und H_e bei langsamem Umklappen.

$\Delta\nu$ = Differenz der chemischen Verschiebung der beiden Methylenprotonen bei langsamem Umklappen.

t_c = Aufspaltungstemperatur (°C).

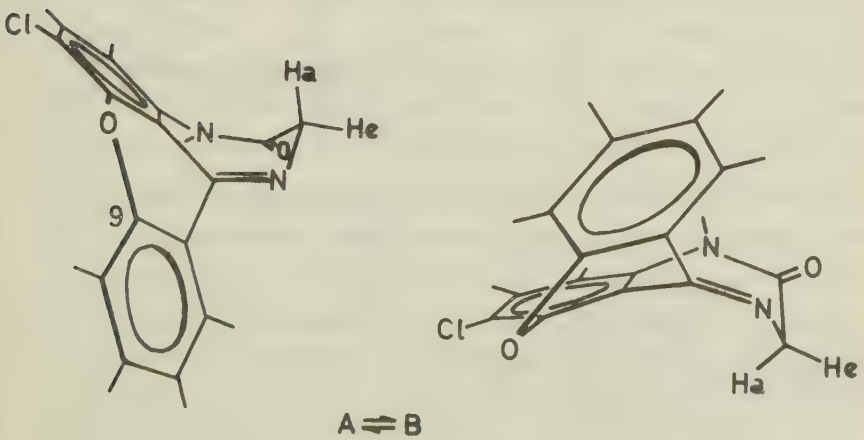
K_c = Geschwindigkeitskonstante der Ringinversion bei t_c.

ΔG_c^* = freie Enthalpie der Aktivierung bei t_c

T_c = t_c + 273 (°K).

5.2.

Im Dreiding-Modell der Xantheno-1,4-diazepine liegt der Diazepinring in der Wannenform vor. Der zentrale Ring des Tricyclus ist um seine O-C_9-Achse gewinkelt. Wandelt man die Wannenform des Diazepinringes in die äquivalente Form um, muß gleichzeitig das Tricyclus-Ringskelett umklappen.

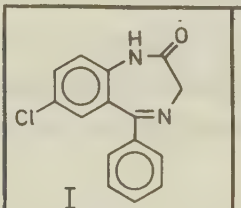
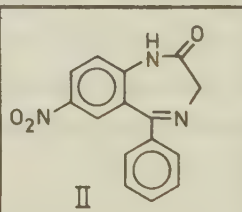
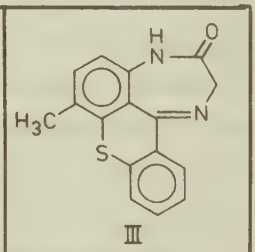


A ⇌ B

Mit Hilfe der NMR-Spektoskopie soll die dadurch bedingte Veränderung der intramolekularen Beweglichkeit des Diazepinringes diskutiert werden.

5.2.1.

Das Kernresonanzspektrum von 7-Chlor-1,3-dihydro-5-phenyl-2H--1,4-benzodiazepin-2-on (I) zeigt bei 36,5°C für die Methylengruppe ein scharfes Singulett. Die Aufspaltungstemperatur liegt bei -20°C, und die freie Aktivierungsenthalpie beträgt bei dieser Temperatur 12,1 Kcal/Mol[58]. Ähnlich sind die entsprechenden Werte für Nitrazepam (II) und 7-Methyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno (1,9-e,f)-1,4-diazepin-3on[34] (III), wie folgender Tabelle zu entnehmen ist.

	 I	 II	 III
t_c	-20°C	-29°C	-10°C
ΔG_c^*	12,1 Kcal	11,7 Kcal	12,85 Kcal

Alle drei Verbindungen tragen am Amid-Stickstoff keinen Alkylsubstituenten, der die Beweglichkeit stark beeinträchtigen würde[58]. Die Substanz III zeichnet sich aber durch eine zusätzliche Thioätherbrücke zwischen den aromatischen Ringen aus, wodurch der etwas höhere ΔG_c^* -Wert zu erklären ist.

Die diesen Substanzen entsprechenden Xantheno-1,4-diazepine **34a,b** zeigen im NMR-Spektrum bei Normaltemperatur für die CH_2-Gruppe ebenfalls nur ein Signal. Tieftemperaturmessungen konnten wegen der schlechten Loslichkeit der Substanzen jedoch nicht vorgenommen werden. Über die Beweglichkeit der Verbindungen **34a,b** kann man aber nach einem zusätzlichen Vergleich der Energie für das Umklappen N_4-alkylierter Diazepinringe dennoch Aussagen machen.

5.2.2.

Das NMR-Spektrum von 4-Methyl-7-chlor-3,4-dihydro-2H-xantheno (1,9-e,f)-1,4-diazepin-3-on **35b** zeigt bei der normalen Betriebstemperatur des verwendeten NMR-Spektrometers (36,5°C) ein

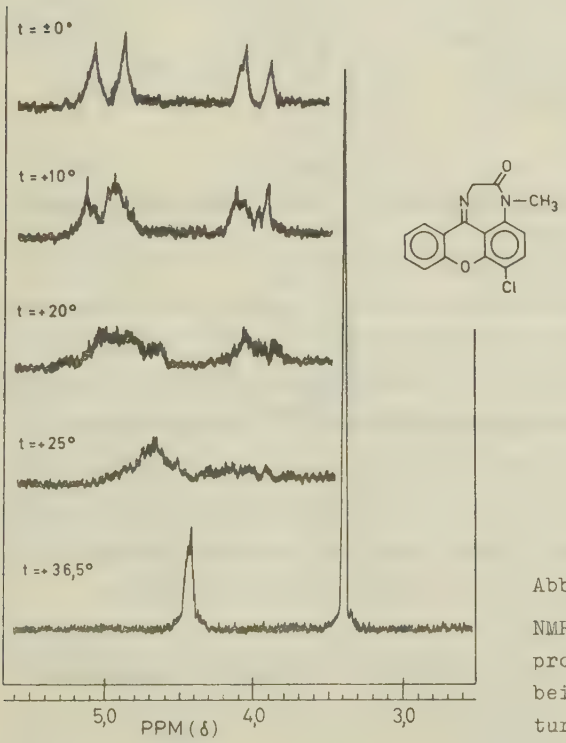
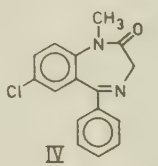
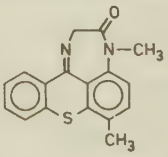
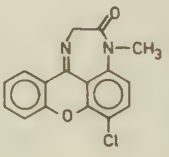
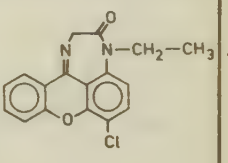


Abb. 33:

NMR-Spektrum der Methylenprotonen von 35b in $CDCl_3$ bei verschiedenen Temperaturen.

etwas verbreitertes Singulett für die Methylenprotonen. Bei Erniedrigung der Temperatur verbreitert sich das Signal weiter, bis es bei $0^{\circ}C$ aus zwei Dubletts besteht. Die Aufspaltungstemperatur beträgt $25^{\circ}C$. Für K_c erhält man einen Wert von 146/sec ($\Delta\nu$ = 61 Hz, J_{AB} = 10 Hz). Für die freie Aktivierungsenthalpie ergibt sich ein Wert von 14,4 Kcal/Mol (Abb.33).

Durch Methylierung der Verbindung I und III erhält man Diazepam (IV) bzw. 4,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-e,f)--1,4-diazepin-3-on (V)[34]. Die für diese Verbindungen ermittelten Werte für t_c und $\Delta G_c^{\neq}$ gibt nachstehende Tabelle wieder.

	 IV	 V	 35 b	 35c
tc	+97°C	+140°C	+25°C	+35°C
$\Delta G_c^{\neq}$	17,8 Kcal	20,3 Kcal	14,4 Kcal	15,0 Kcal

Die $\Delta G_c^{\neq}$ -Werte für die Verbindungen IV und V liegen im Vergleich zu denen der N-Nor-Verbindungen I und III erwartungsgemäß höher. Durch Methylierung der Verbindung I zum Diazepam ist der Wert für die freie Aktivierungsenthalpie um 5,7 Kcal/Mol gestiegen. Noch unbeweglicher wird das Molekül, wenn die beiden aromatischen Ringe zusätzlich über eine Thioätherbrücke miteinander verknüpft sind (V), so daß der $\Delta G_c^{\neq}$ -Wert um weitere 2,5 Kcal/Mol höher liegt.

Sind hingegen die beiden aromatischen Ringe im Diazepam durch eine Ätherbrücke verbunden **(35b)**, wird der Umklappvorgang so erleichtert, daß die benötigte Energie für das Umklappen im Vergleich zu IV um 3,3 Kcal/Mol sinkt.

5.2.3.

Selbst wenn die Methylgruppe in **35b** durch die größere Äthylgruppe substituiert wird **(35c)**, bleibt das Molekül beweglicher als das Diazepam; der ermittelte ΔG_c^* -Wert liegt um 2,8 kcal niedriger.

Das NMR-Spektrum von **35c** zeigt bei 36,5°C ein sehr breites Signal für die Ringmethylenprotonen neben einem Quartett für die

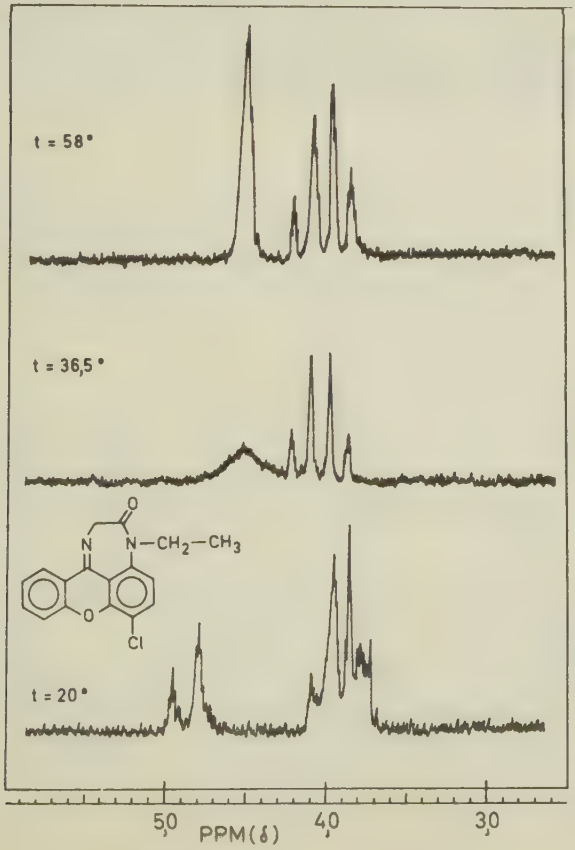


Abb. 34:
NMR-Spektrum der Methylenprotonen von 35c in $CDCl_3$ bei verschiedenen Temperaturen.

Methylenprotonen der N_4-Äthylgruppe. Bei 58°C geht der Umklappvorgang so rasch vonstatten, daß die Ringmethylenprotonen ein Singulett liefern. Bei 20°C wird für diese Protonen ein AB-Spektrum registriert, wobei das Dublett des axialen Protons dem Quartett der Methylenprotonen der Äthylgruppe überlagert ist. Die Aufspaltungstemperatur liegt bei 35°C. Für K_c wurde bei dieser Temperatur ein Wert von 148/sec ermittelt und für ΔG_c^* 15 Kcal/Mol (Abb.34).

5.2.4.

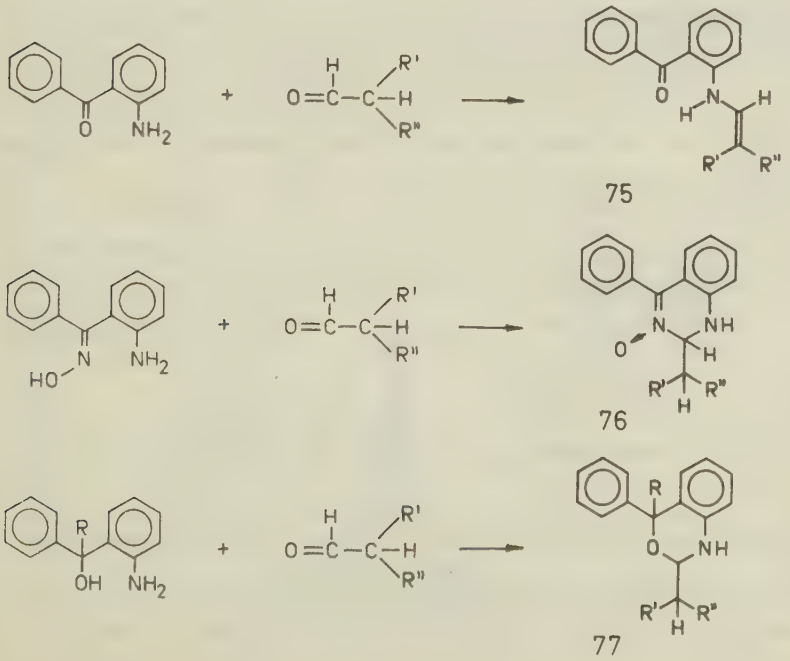
Da eine Verknüpfung der aromatischen Ringe im Diazepam durch eine Ätherbrücke das Umklappen offensichtlich erleichtert, kann für das nicht alkylierte Xantheno-1,4-diazepin ein ΔG_c^* -Wert von weniger als 12 Kcal/Mol angenommen werden.

6.

Umsetzung von 1-Amino-xanthonen, 1-Amino-4-chlor-acridon und 1-Amino-morphanthridin-dion mit Diphenylacetaldehyd.

6.1.

Bei den in Abschnitt 2.1. beschriebenen Synthesen zur Darstellung von Benzodiazepinen wurden stets 2-Amino-benzophenon-Derivate als Ausgangssubstanzen benutzt. Ich habe versucht, von tricyclischen Aminoketonen auszugehen und konnte dabei erhebliche Unterschiede im Reaktionsverhalten feststellen.
Schnabel[59] hat die Umsetzung von 2-Amino-benzophenon mit Arylacetaldehyden zu Enaminen (z.B. **75**) studiert, und er fand, daß mit 2-Amino-benzophenon-oxim bzw. 2-Amino-arylcarbinolen interessante Ringschlußreaktionen **(76, 77)** gelingen.

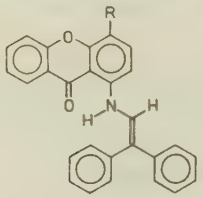


6.2.

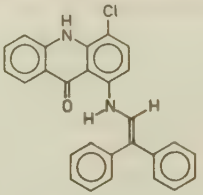
Ich untersuchte nun, wie weit sich diese Reaktionen auf die 1-Amino-Verbindungen des Xanthons **25a,b**, Acridons **40** und Morphanthridin-dions **66a,b** übertragen lassen.

6.2.1.

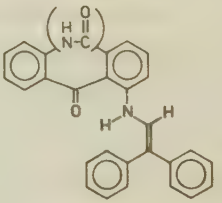
Dazu setzte ich die genannten Aminoketone unter Verwendung von Benzol als Schleppmittel mit Diphenylacetaldehyd um und erhielt die Kondensationsprodukte **78a,b**, **79** und **80a,b**.



78 a R=H
b R=Cl



79



80 a/b

Im Kernresonanzspektrum liefert die jeweils entstandene NH-Gruppe ein Dublett (78a: 11,62 ppm; 78b: 11,6 ppm; 79: 12,44 ppm; 80a,b: 9,44 ppm). Das Signal für das Methinproton wird durch das Multiplett der aromatischen Protonen zwischen 6,4 und 8,1 ppm überdeckt (Abb.35).

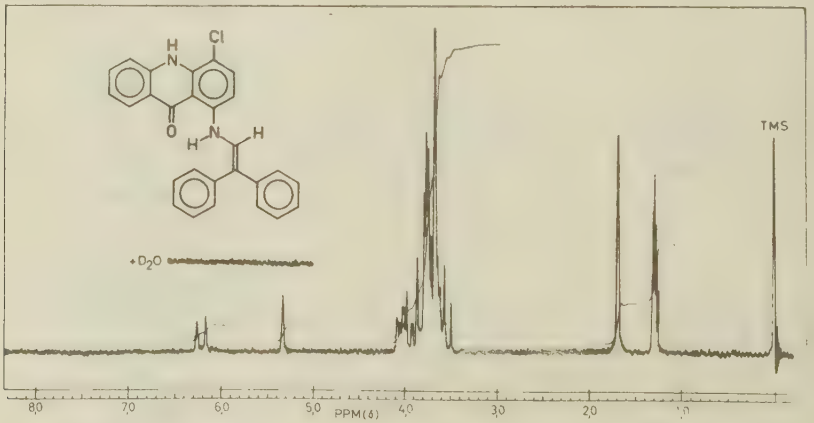


Abb. 35: NMR-Spektrum von 79 in DMSO (Reg.Bereich 1000)

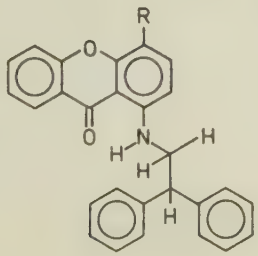
In den IR-Spektren der Xanthonverbindungen sind C=C-Doppelbindungsbanden deutlich zu erkennen, bei den Spektren der Verbindungen **79** und **80a,b** treten sie nur sehr schwach auf. Die Lage der Carbonylbanden verändert sich durch die Umsetzung der Aminogruppe nicht (siehe Tabelle).

	NH	C=O	C=C
78a	3195	1620	1640
78b	3170	1620	1645
79	3205	1630	sehr schwache
80a,b	3195	1615 (NH-CO:1660)	Bande bei 1640

Das Molekulargewicht der Kondensationsprodukte **78a,b**, **79** und **80a,b** wird durch die Massenspektren bestätigt. Zunächst wird aus den Molekülen ein Bruchstück mit der Masse 167 abgespalten, das einer $-CH(C_6H_5)_2$-Gruppe entspricht. Aus **78a** und **80a,b** wird dann die Carbonylgruppe eliminiert, während bei **78b** und **79** zuvor Chlor abgespalten wird.

6.2.2.

Bei den Substanzen **78a** und **78b** ließen sich die olefinischen Doppelbindungen in Dioxan bei 50°C unter Zusatz von Palladium auf Kohle hydrieren. Unter Verbrauch von einem Äquivalent Wasserstoff entstanden die Verbindungen **81a** und **81b**.



81 a R=H
b R=Cl

Das Massenspektrum von **81a** bestätigt die erfolgte Hydrierung mit seinem Molpeak m/e 391. Der Basispeak m/e 224 entsteht durch Abspalten von $-CH-(C_6H_5)_2$. Durch C=O-Eliminierung entsteht daraus das Bruchstück mit der Massenzahl 196.

Im IR-Spektrum von **81a** und **81b** wird der Erfolg der Hydrierung durch das Fehlen der C=C-Bande bei 1640/cm bestätigt.

Das Kernresonanzspektrum von **81a** liefert für die NH-Gruppe ein Multiplett bei 9,6 ppm. Bei der Hydrierung ist eine Methin- sowie eine Methylengruppe entstanden; sie werden durch Signale bei 4,4 und 3,87 ppm vertreten.

Die UV-Spektren der orangefarbenen Verbindungen **78a,b** und **79**

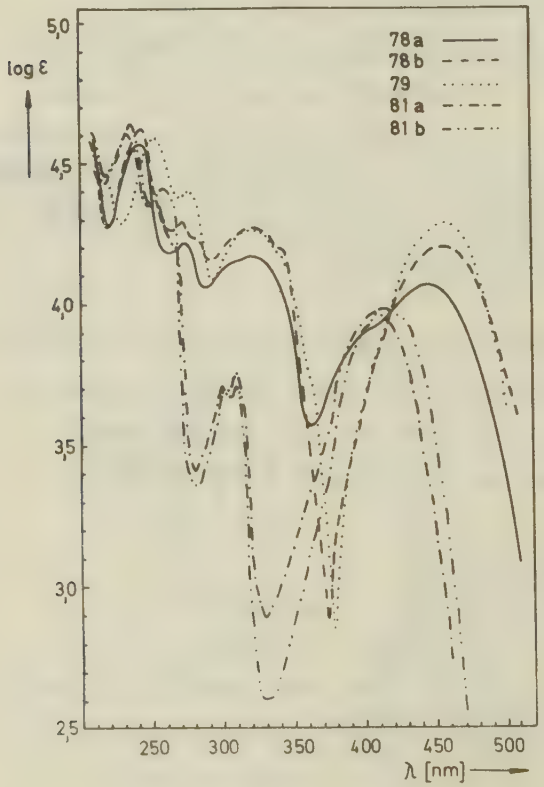


Abb. 36: UV-Spektrum der Verbindungen 78a,b; 79 und 81a,b in Dioxan.

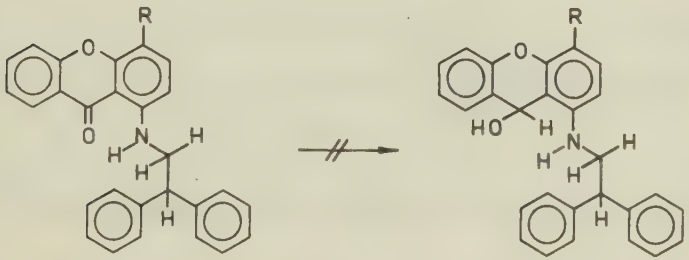
weisen drei ausgeprägte Maxima auf. Die Kurven der gelben hydrierten Verbindungen **81a** und **81b** zeigen ähnlichen Kurvenverlauf, jedoch liegen ihre Hauptmaxima um 40 bzw. 35 nm zu hypsochromem Feld verschoben (Abb.36).

6.2.3.

Während die Hydrierung der Xanthonderivate schon nach drei Stunden quantitativ erfolgt war, ist es mir nicht gelungen, die Kondensationsprodukte **79** und **80a,b** katalytisch zu hydrieren. Auch höhere Temperaturen (bis 95°C) und längere Reaktionszeiten ließen die Doppelbindungen unverändert.

6.2.4.

Ich versuchte nun, die Carbonylgruppe der Verbindungen **81a,b** zu reduzieren und wandte dazu das gleiche Verfahren[60] an, welches beim Xanthon zu Xanthydrol führt. Dabei wird Xanthon mit Zink und Natronlauge in Äthanol erhitzt. Während jedoch Xanthon unter diesen Bedingungen reduzierbar ist, lieferten **81a** und **81b** nur Zersetzungsprodukte.

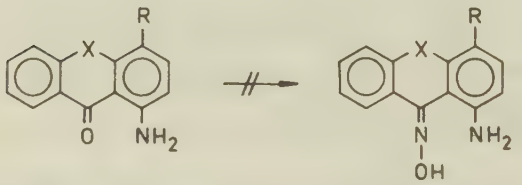


81 a R=H
b R=Cl

82 a,b

6.3.

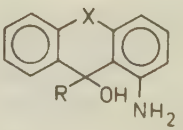
Durch Umsetzung des Anti-oxims des 2-Amino-benzophenon mit Arylacetaldehyden erhielt Schnabel Chinazolin-N-oxid **76** . Meine Versuche ergaben jedoch, daß die Aminoketone **25a,b** , **40** und **66a,b** sich in keinem Fall in die entsprechenden Oxime umwandeln ließen.



	X	R
25a	O	H
b	O	Cl
40	NH	Cl
66a,b	NHCO	H

6.4.

Da Schnabel bei der Reaktion von 2-Amino-arylcarbinolen mit Arylacetaldehyden Benzoxazine erhalten hatte, versuchte ich nun, Verbindungen des Typs **83** darzustellen.



83

R = H, Alkyl, Aryl

X = O, NH, NHCO

6.4.1.

Die Substanzen, in denen R=H ist, sollten durch Reduktion der Carbonylgruppe hergestellt werden. Es gelang mir nicht, durch Reduktion mit $NaBH_4$[62] oder mit $LiAlH_4$[59] bzw. mit Zink und Natronlauge die gewünschten Reduktionsprodukte zu erhalten; statt dessen erhielt ich nur amorphe Zersetzungsprodukte.
Das Mißlingen dieser Versuche überrascht nicht, wenn man bedenkt, daß zwar Xanthydrol durch Reduktion von Xanthon mit Zink und Natronlauge direkt zu gewinnen ist, sich aber so leicht zersetzt, daß es zur Reinigung nicht umkristallisiert werden darf[60].
Die Darstellung von 1-Amino-xanthydrol gelang mir auch nicht durch Reduktion der Enamino-xanthone **78a,b** mit Zink und Natronlauge.
1-Amino-9-hydroxy-acridan wurde als unbeständiges Zwischenprodukt bei der Darstellung von Acridan durch Reduktion von Acridon formuliert[61].

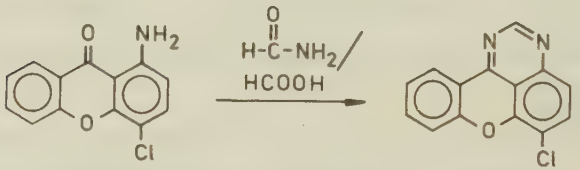
6.4.2.

Meine Versuche, die Verbindungen des Typs **83** (R=Alkyl, Aryl) durch Reaktion von **25a,b**, **40** und **66a,b** mit Methyl- oder Aryl-magnesiumjodid herzustellen[60], scheiterten ebenfalls.
Im Gegensatz zu den entsprechenden Derivaten des 2-Amino-benzophenons, die sich ohne Schwierigkeiten in die entsprechenden Aminocarbinole überführen lassen, verhinderte offensichtlich die veränderte Reaktionsfähigkeit der Carbonylgruppe in den Verbindungen **25a,b**, **40** und **66a,b** die geplanten Umsetzungen.

7.

Reaktion von 1-Amino-4-chlor-xanthon mit Formamid und Ameisensäure.

S.Palazzo[63] erhielt bei der Umsetzung von 2-Aminobenzophenon mit Formamid und Ameisensäure 4-Phenylchinazolin.
Beim Erhitzen von 1-Amino-4-chlor-xanthon in einem Formamid/Ameisensäuregemisch auf 200°C entstand eine fast farblose Verbindung, die ich mit Hilfe der Analysen und Spektren als das Chinazolin **84** identifizierte.



25b 84

Das Massenspektrum bestätigt mit einem Molpeak m/e 254 das berechnete Molekulargewicht. Abspaltung von =CH-N= führt zum Bruchstück m/e 227; Chlorabspaltung liefert das Fragment mit der Massenzahl 219.
Im IR-Spektrum treten die für das Aminoxanthon typischen Banden (-C=O: 1640/cm, $-NH_2$: 3310 und 3410/cm) nicht mehr auf. Statt dessen werden bei 1550 und 1570/cm zwei Banden registriert, die für ein 4-Phenyl-chinazolin charakteristisch sind[64].
Im Kernresonanzspektrum erscheint für das Proton in 2-Stellung ein scharfes Singulett bei auffallend hohem Feld, nämlich bei

9,05 ppm. Das Multiplett bei 8,39 ppm ist dem Proton in 11-Stellung zuzuschreiben, während die übrigen aromatischen Protonen durch das Multiplett zwischen 7,12 und 7,97 ppm wiedergegeben werden. Das AB-Muster (J_{AB} = 8,5 Hz), welches von Protonen in 4- und 5-Stellung gebildet wird, ist bei 7,52 bzw. 7,85 ppm zu erkennen (Abb.37).

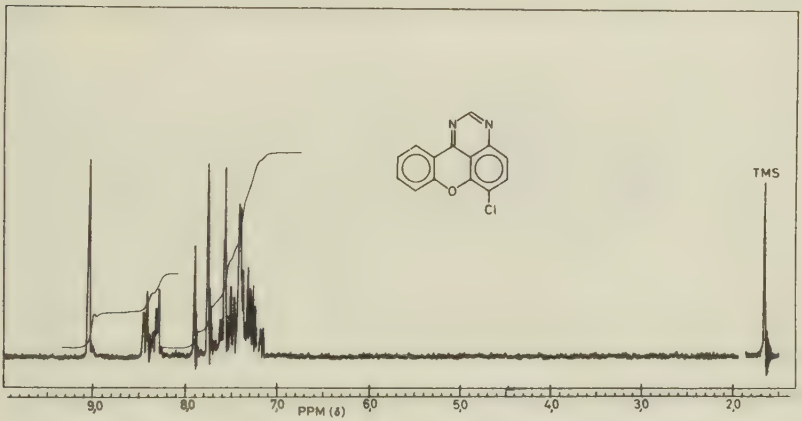


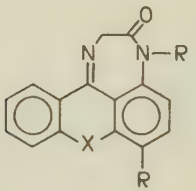
Abb. 37: NMR-Spektrum von 84 in $CDCl_3$

Die gleiche Umsetzung habe ich mit 1-Amino-4-chlor-acridon **40** und 1-Amino-morphanthridin-dion **66a,b** vorgenommen, jedoch ohne den erhofften Erfolg. Die entstandenen Substanzgemische konnte ich nicht identifizieren.

8.

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wird über Versuche zur Darstellung von Verbindungen berichtet, bei denen ein 1,4-Benzodiazepinring mit einem Dreiring-Heterocyclus verknüpft ist. Insbesondere sollten Wege zur Synthese folgender Verbindungstypen gefunden werden.



X = O, N-R, NR-CO,

Es gelang mir, 1-Aminoacetamido-xanthon in Pyridin unter Zusatz von Pyridinhydrochlorid zum Xantheno-diazepin zu cyclisieren.

Ein von Sternbach bei Aminobenzophenon gefundener Syntheseweg zur Darstellung von Benzodiazepinen, bei dem das Oxim des 1-Amino-xanthons als Ausgangssubstanz benützt würde, ließ sich nicht anwenden, da die Darstellung des Aminoxanthonoxims nicht gelang.

Bei Behandlung von Xantheno-1,4-diazepinonen mit $LiAlH_4$ entstanden durch Reduktion der Carbonylgruppe Xantheno-1,4-diazepine.

Erhitzen von Xantheno-1,4-diazepinonen mit Phosphorpentasulfid führte zu Xantheno-1,4-diazepin-3-thionen.

Behandlung eines 1-Amino-xanthons mit Formamid/Ameisensäure ergab ein Xantheno-(1,9-d,e)-pyrimidin.

Die Temperaturabhangigkeit der Signale für die Ringmethylenprotonen des Xanthenodiazepins im Kernresonanzspektrum wurde untersucht. Der Diazepinring liegt bei dieser Verbindung wie bei den einfachen 1,4-Benzodiazepinen in der Wannenform vor. Ein Vergleich der freien Aktivierungsenthalpie $\Delta G_c^{\neq}$ der Ringinversion von Benzodiazepinen, Thioxanthenodiazepinen und Xanthenodiazepinen zeigte, daß eine Verknüpfung der aromatischen Ringe durch eine Ätherbrücke zu niedrigeren $\Delta G_c^{\neq}$ -Werten führt.

Ausgehend von 1-Amino-morphanthridin-dion bzw. 1-Amino-4-chlor--acridon sollten weitere tetracyclische Diazepinsysteme synthetisiert werden. Diese Versuche blieben auf der letzten Stufe stehen, was auf den zu gering ausgeprägten Ketoncharakter der Carbonylgruppe zurückzuführen ist.

Es gelang, 1-Amino-xanthon, 1-Amino-4-chlor-acridon und 1-Amino--morphanthridin-dion mit Diphenylacetaldehyd zu Enaminderivaten zu kondensieren. Die Kondensationsprodukte des Xanthons konnten durch katalytisches Hydrieren in die entsprechenden Amine überführt werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Inhalt:

	Seite
Allgemeine Angaben	89
Beschreibung der Versuche	90
1-p-Tosylamido-xanthon (24 a)	90
1-p-Tosylamido-4-chlor-xanthon (24 b)	90
1-Amino-xanthon (25 a)	91
1-Amino-4-chlor-xanthon (25 b)	91
1-Chloracetamido-xanthon (29 a)	92
1-Chloracetamido-4-chlor-xanthon (29 b)	92
1-Jodacetamido-xanthon (30 a)	92
1-Jodacetamido-4-chlor-xanthon (30 b)	93
1-Phthalamidoacetamido-xanthon (31)	93
1-Dimethylaminoacetamido-xanthon (32 a)	94
1-Dimethylaminoacetamido-4-chlor-xanthon (32 b)	95
1-Aminoacetamido-xanthon (33 a)	95
1-Aminoacetamido-4-chlor-xanthon (33 b)	95
3,4-Dihydro-2H-xantheno(1,9-e,f)-1,4-diazepin--3-on (34 a)	96
7-Chlor-3,4-dihydro-2H-xantheno (1,9-e,f)-1,4--diazepin-3-on (34 b)	96
4-Methyl-3,4-dihydro-2H-xantheno(1,9-e,f)-1,4-diazepin-3-on (35 a)	97
4-Methyl-7-chlor-3,4-dihydro-2H-xantheno(1,9-e,f)--1,4-diazepin-3-on (35 b)	97
4-Äthyl-7-chlor-3,4-dihydro-2H-xantheno(1,9-e,f)--1,4-diazepin-3-on (35 c)	98
3,4-Dihydro-2H-xantheno(1,9-e,f)-1,4-diazepin-3-thion (36 a)	98

Seite

7-Chlor-3,4-dihydro-2H-xantheno(1,9-e,f)-1,4-diazepin-3-thion (36 b) 99

3,4-Dihydro-2H-xantheno(1,9-e,f)-1,4-diazepin (37 a) 99

7-Chlor-3,4-dihydro-2H-xantheno(1,9-e,f)-1,4-diazepin (37 b) 100

1-p-Tosylamido-4-chlor-acridon (39) 100

1-Amino-4-chlor-acridon (40) 100

1-Chloracetamido-4-chlor-acridon (41) 101

1-Jodacetamido-4-chlor-acridon (42) 101

1-Dimethylaminoacetamido-4-chlor-acridon (43) 102

1-Aminoacetamido-4-chlor-acridon (44) 102

N-(2',5'Dichlorphenyl,phenyl)-anthranilsäure (48) 103

1,4-Dichlor-10-phenyl-acridon (49) 103

1-Amino-4-chlor-10-phenyl-acridon (51) 104

1-Chloracetamido-4-chlor-10-phenyl-acridon (52) 105

1-Jodacetamido-4-chlor-10-phenyl-acridon (53) 105

1-Aminoacetamido-4-chlor-10-phenyl-acridon (54) 106

3'-Nitro-N-phenyl-anthranilsäure (56) 106

3- und 1-Nitro-9-chlor-acridin (57 a,b) 107

1-Nitro-9-amino-acridin (58) 107

1,9-Diamino-acridin (62) 107

1-Amino-5,6-dihydro-morphanthridin-6,11-dion (66 a,b) 108

1-Chloracetamido-5,6-dihydro-morphanthridin-6,11-dion (70 a,b) 108

1-Jodacetamido-5,6-dihydro-morphanthridin-6,11-dion (71 a,b) 109

1-Dimethylaminoacetamido-5,6-dihydro-morphanthridin-6,11-dion (72 a,b) 109

Seite

1-Aminoacetamido-5,6-dihydro-morphanthridin--6,11-dion (73 a,b) 110

N-(ß,ß-Diphenyl-äthen)-1-amino-xanthon (78 a) 110

N-(ß,ß-Diphenyl-äthen)-1-amino-4-chlor-xanthon (78 b) 111

N-(ß,ß-Diphenyl-äthen)-1-amino-4-chlor-acridon (79) 111

N-(ß,ß-Diphenyl-äthen)-1-amino-5,6-dihydro-morphanthridin-6,11-dion (80) 111

N-(ß,ß-Diphenyl-aethyl)-1-amino-xanthon (81 a) 112

N-(ß,ß-Diphenyl-aethyl)-1-amino-4-chlor--xanthon (81 b) 112

6-Chlor-xantheno(1,9-d,e)-pyrimidin (84) 113

Allgemeine Angaben:

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Lindströmgerät bestimmt. Sie sind nicht korrigiert.

Die UV-Spektren wurden mit einem Zeiss-Photometer M4 QII in Dioxan aufgenommen.

Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektralphotometer (Modell 237) in Kaliumbromid angefertigt.

Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian-A-60-Gerät in dem jeweils angegebenen Lösungsmittel aufgenommen. Tetramethylsilan diente als innerer Standard.

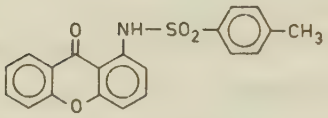
Zum Aufnehmen der Massenspektren diente ein C H 7 Massenspektrometer Varian Mat.

Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf einmal umkristallisierte, getrocknete Reaktionsprodukte.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel GF_{254} (E.Merck, Darmstadt) beschichtete Glasplatten verwendet. Als Fließmittel diente: Benzol:Aceton:Ammoniak (25%) 75 : 15 : 7,5 v/v.

Beschreibung der Versuche:

1-p-Tosylamido-xanthon (**24a**):



5 g 1-Chlor-xanthon **23a** , 5 g p-Toluol-sulfamid und 2 g Kaliumacetat wurden mit einer Spur Kupferbronze in 30 ml Nitrobenzol 8 Stunden auf 210°C erhitzt. Nach Entfernung des Nitrobenzols durch Wasserdampfdestillation wurde der dunkelbraune Rückstand abgesaugt, mit Athanol und Äther gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Schwach gelbe Kristalle, Schmp. 169°C. Ausbeute 78% d.Th.

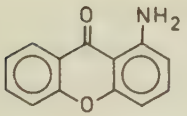
$C_{20}H_{15}NO_4S$ Ber.: C 65,77 H 4,11 N 3,84 S 8,78
(365,3) Gef.: C 65,45 H 4,29 N 3,64 S 8,62

1-p-Tosylamido-4-chlor-xanthon (**24b**):

Darstellung wie **24a** aus **23b** und p-Toluol-sulfamid.
Gelbe Nadeln aus Eisessig, Schmp. 205°C. Ausbeute: 76% d.Th.

$C_{20}H_{14}ClNO_4S$ Ber.: C 60,07 H 3,53 N 3,50
(399,9) Gef.: C 60,12 H 3,71 N 3,62

1-Amino-xanthon (**25 a**):



10 g **24 a** wurden in 100 ml konz. Schwefelsäure 1 Std. auf 60° - 70°C erwärmt und nach dem Erkalten in Eiswasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser und Ammoniak gewaschen und aus Ligroin umkristallisiert. Goldgelbe Kristalle, Schmp. 152°C. Ausbeute: 60% d.Th.

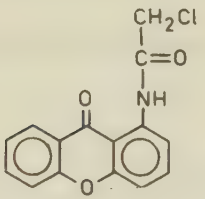
$C_{13}H_9NO_2$	Ber.:	C 73,92	H 4,29	N 6,63	
(211,2)	Gef.:	C 73,64	H 4,42	N 6,60	

1-Amino-4-chlor-xanthon (**25 b**):

Darstellung wie **25a** durch Erwärmen von **24 b** in konz. Schwefelsäure. Goldgelbe Kristalle aus Ligroin, Schmp. 189°C. Ausbeute: 62% d.Th.

$C_{13}H_8ClNO_2$	Ber.:	C 63,52	H 3,26	Cl 14,44	N 5,70	
(245,6)	Gef.:	C 63,42	H 3,39	Cl 14,51	N 5,42	

1-Chloracetamido-xanthon (**29a**):



Eine Suspension von 4,9 g **25a** , 3,4 g Chloracetylchlorid und 3 g Kaliumcarbonat in 150 ml Dioxan wurde 3 Stunden unter Rühren rückfließend erhitzt. Das Gemisch wurde heiß abgesaugt. Aus dem Filtrat kristallisierte **29a** in gelben, filzigen Nadeln aus. Schmp. 190°C. Ausbeute: 76% d.Th.

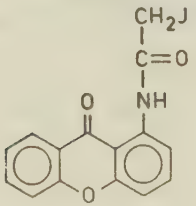
$C_{15}H_{10}ClNO_3$	Ber.:	C 62,62	H 3,50	Cl 12,32	N 4,87
(287,7)	Gef.:	C 62,38	H 3,48	Cl 12,59	N 4,87

1-Chloracetamido-4-chlor-xanthon (**29b**):

Darstellung wie **29a** aus **25b** und Chloracetylchlorid. Gelbe Nadeln, Schmp.: 226°C (Dioxan). Ausbeute: 73% d.Th.

$C_{15}H_9Cl_2NO_3$	Ber.:	C 55,90	H 2,79	Cl 22,02	N 4,35
(322,0)	Gef.:	C 55,73	H 2,57	Cl 22,09	N 4,20

1-Jodacetamido-xanthon (**30a**):



a). Darstellung erfolgte nach der bei Verbindung **29a** beschriebenen Methode aus **25a** und Jodacetylchlorid. Ausbeute: 63% d.Th.

b). 10 g **29a** wurden mit einer Lösung von 10 g NaJ in 750 ml Aceton in einer Soxhlet-Apparatur 10 Stunden extrahiert. Nach dem Erkalten wurde der entstandene gelbe, kristalline Niederschlag abgesaugt und mit Wasser, Aceton und Äther gewaschen. Gelbe Nadeln aus Äthanol/Dioxan (9:1). Schmp. 186°C, Ausbeute: 92% d.Th.

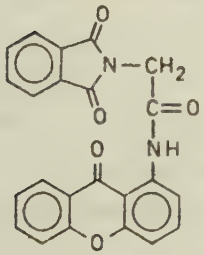
$C_{15}H_{10}JNO_3$	Ber.:	C 47,54	H 2,66	J 33,49	N 3,70
(379,00)	Gef.:	C 47,89	H 2,82	J 33,10	N 3,68

1-Jodacetamido-4-chlor-xanthon (**30b**):

Darstellung wie **30a** aus **29b** und Natriumjodid (Methode b). Gelbe Kristalle aus Äthanol/Dioxan (9:1), Schmp. 224°C. Ausbeute: 88% d.Th.

$C_{15}H_9ClJNO_3$	Ber.:	C 43,43	H 2,18	N 3,39
(413,5)	Gef.:	C 43,39	H 2,32	N 3,26

1-Phthalamidoacetamido-xanthon (**31**):



a) aus **30b**:

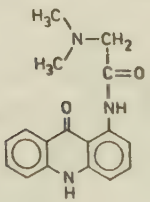
Eine Suspension aus 500 mg 1-Jodacetamido-4-chlor-xanthon, 500 mg Kaliumcarbonat, 300 mg Phthalimid und 50 ml Tetrahydrofuran wurde 24 Stunden unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde mit Wasser versetzt und der entstandene Niederschlag aus Dimethylformamid umkristallisiert.

b) aus **33b** :

1 g 1-Aminoacetamido-4-chlor-xanthon wurde in 200 ml Benzol gelöst. Nach Zugabe von 5 ml Pyridin wurde auf dem Magnetrührer zum Sieden erhitzt und aus einem Tropftrichter 1,5 g Phthalsäuredichlorid in 30 ml Benzol allmählich dazugegeben. Nach drei Stunden wurde das Lösungsmittel zum größten Teil abgezogen und der entstandene Niederschlag aus Dimethylformamid umkristallisiert. Die nach a) und b) erhaltenen gelblichen Kristalle sind identisch. Schmp. 315°C. Ausbeute: 32% d.Th.

$C_{23}H_{13}ClN_2O_5$	Ber.:	C 63,69	H 3,23	N 6,46
(432,73)	Gef.:	C 63,51	H 3,15	N 6,58

1-Dimethylaminoacetamido-xanthon (**32a**):



3,8 g **30a** in 200 ml Tetrahydrofuran wurden mit 3,0 g einer 33%-igen Dimethylaminsuspension 60 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand aus Dioxan/Petroläther umkristallisiert. Gelbliche Kristalle, Schmp. 178°C. Ausbeute: 87% d.Th.

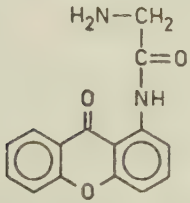
$C_{17}H_{16}N_2O_3$	Ber.:	C 68,91	H 5,44	N 9,46
(296,3)	Gef.:	C 68,61	H 5,75	N 9,25

1-Dimethylaminoacetamido-4-chlor-xanthon (**32b**):

Darstellung wie **32a** aus **30b** und Dimethylamin. Gelbliche Kristalle, Schmp. 197°C (Dioxan/Petroläther). Ausbeute: 85% d.Th.

$C_{17}H_{15}ClN_2O_3$ Ber.: C 61,72 H 4,58 Cl 10,72 N 8,47
Gef.: C 61,90 H 4,47 Cl 10,45 N 8,47

1-Aminoacetamido-xanthon (**33a**):



4,2 g 1-Jodacetamido-xanthon **30a** wurden mit 10 ml flüssigem Ammoniak 18 Stunden im Bombenrohr bei Zimmertemperatur umgesetzt. Nach Verdunsten des Ammoniaks wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 192°C. Ausbeute: 80% d.Th.

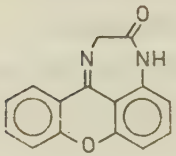
$C_{15}H_{12}N_2O_3$ Ber.: C 67,16 H 4,50 N 10,44
(268,3) Gef.: C 66,92 H 4,61 N 10,42

1-Aminoacetamido-4-chlor-xanthon (**33b**):

Darstellung wie **33a** aus **30b** und flüssigem Ammoniak. Gelbe, feine Kristalle aus Dimethylformamid. Schmp. 227°C.
Ausbeute: 82% d.Th.

$C_{15}H_{11}ClN_2O_3$ Ber.: C 59,48 H 3,63 Cl 11,72 N 9,26
(302,62) Gef.: C 59,32 H 3,79 Cl 11,49 N 9,14

3,4-Dihydro-2H-xantheno(1,9-e,f)-1,4-diazepin-3-on (**34 a**):



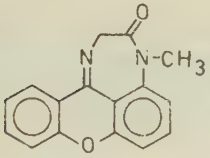
Eine Suspension von 1 g **33a** und 1 g Pyridinhydrochlorid in 150 ml wasserfreiem Pyridin wurde unter Rühren und Rückfluß solange erhitzt, bis eine klare Lösung entstanden war (etwa 24 Std.). Die Lösung wurde am Rotatiosverdampfer zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Dioxan umkristallisiert. Farblose feine Nadeln, Schmp. 293-295°C (Zers.). Ausbeute: 73% d.Th.

$C_{15}H_{10}N_2O_2$	Ber.:	C 71,99	H 4,03	N 11,19
(250,3)	Gef.:	C 72,11	H 4,19	N 10,95

7-Chlor-3,4-dihydro-2H-xantheno (1,9-e,f)-1,4-diazepin-3-on(**34 b**):
Darstellung wie **34 a** durch Kochen von **33b** und Pyridinhydrochlorid in Pyridin. Farblose feine Nadeln aus Dioxan, Schmp. 299-301°C (Zers.). Ausbeute: 70% d.Th.

$C_{15}H_9ClN_2O_2$	Ber.:	C 63,28	H 3,19	Cl 12,45	N 9,84
(284,72)	Gef.:	C 63,44	H 3,40	Cl 12,13	N 10,00

4-Methyl-3,4-dihydro-2H-xantheno(1,9-e,f)-1,4-diazepin-3-on (**35 a**):



250 mg **34 a** wurden in einer Natriummethylatlösung aus 26 mg Natrium und 25 ml absolutem Äthanol 5 Minuten lang auf 50°C erhitzt. Anschließend entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum, loste den Rückstand in 10 ml Dimethylformamid, versetze mit 850 mg Methyljodid und rührte 2 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wurde im Vakuum bis fast zur Trockne eingeengt und mit Wasser versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde getrocknet und bildete nach dem Umkristallisieren aus Ligroin farblose Plättchen vom Schmp. 222°C. Ausbeute: 59% d.Th.

$C_{16}H_{12}N_2O_2$ Ber.: C 72,71 H 4,58 N 10,60
(264,3) Gef.: C 72,66 H 4,73 N 10,62

4-Methyl-7-chlor-3,4-dihydro-2H-xantheno-(1,9-e,f)-1,4-diazepin-3-on (**35 b**):

Darstellung wie **35 a** aus **34 b** und Natriummethylat. Farblose Plättchen aus Ligroin, Schmp. 187°C. Ausbeute: 56% d.Th.

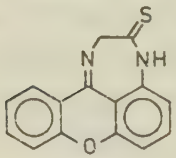
$C_{16}H_{11}ClN_2O_2$ Ber.: C 64,33 H 3,71 N 9,38
(298,7) Gef.: C 64,47 H 3,90 N 9,24

4-Äthyl-7-chlor-3,4-dihydro-2H-xantheno(1,9-e,f)-1,4-diazepin--3-on (**35c**):

Nach derselben Methode, wie die N_4- Methylderivate konnte **35c** aus **34b** und Äthyljodid dargestellt werden. Umkristallisiert wurde aus Ligroin. Gelbliche Kristalle, Schmp. 128-130°C. Ausbeute: 52% d.Th.

$C_{17}H_{13}ClN_2O_2$	Ber.:	C 65,29	H 4,19	N 8,96
(312,76)	Gef.:	C 65,14	H 4,07	N 8,78

3,4-Dihydro-2H-xantheno(1,9-e,f)-1,4-diazepin-3-thion (**36a**):



500 mg **34a** und 1,0 g Phosphorpentasulfid wurden in 20 ml absolutem Pyridin 45 Minuten lang unter Rühren zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde die Lösung im Eisbad rasch abgekühlt und dann unter starkem Rühren langsam in 100 ml eiskalte gesättigte Kochsalzlösung gegossen. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in Chloroform aufgenommen. Nach dem Trocknen der organischen Phase wurde die Chloroformlösung über eine Aluminiumoxidsäule gegeben. **36a** konnte durch Zugabe von Petroläther ausgefällt werden. Nach dem Umkristallisieren aus Chloroform/Petroläther erhielt man gelbe Kristalle. Schmp. 247° (Zers.). Ausbeute: 27% d.Th.

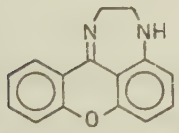
$C_{15}H_{10}N_2OS$	Ber.:	C 67,65	H 3,78	N 10,52	S 12,04
(266,33)	Gef.:	C 67,32	H 3,80	N 10,64	S 12,31

7-Chlor-3,4-dihydro-2H-xantheno(1,9-e,f)-1,4-diazepin-3-thion (**36b**):

Darstellung wie **36a** aus **34b** und Phosphorpentasulfid. Gelbe Kristalle aus Chloroform/Petroläther. Schmp. ab 200°C Zers. Ausbeute 25% d.Th.

$C_{15}H_9ClN_2OS$	Ber.:	C 59,90	H 3,02	N 9,31
(300,8)	Gef.:	C 59,76	H 3,14	N 9,44

3,4-Dihydro-2H-xantheno(1,9-e,f)-1,4-diazepin (**37a**):



Zu einer Suspension von 200 mg $LiAlH_4$ in 36 ml absolutem Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemperatur unter lebhaftem Rühren nach und nach innerhalb von 30 Minuten 500 mg des Diazepinons **34a** gegeben. Anschließend wurde 5 Minuten unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei sich die Suspension rotbraun färbte. Nach dem Erkalten versetzte man mit 10 ml Äthylacetat und 50 ml Äther, filtrierte und zog das Lösungsmittel am Umlaufverdampfer ab. Aus Ligroin erhielt man gelbliche Kristalle mit einem Schmp. von 128°C. Ausbeute: 64% d.Th.

$C_{15}H_{12}N_2O$	Ber.:	C 76,25	H 5,59	N 11,85
(236,3)	Gef.:	C 76,34	H 5,30	N 11,85

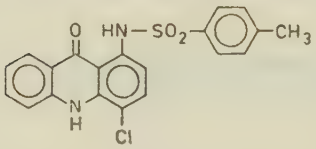
7-Chlor-3,4-dihydro-2H-xantheno(1,9-e,f)-1,4-diazepin (**37 b**):

Darstellung wie **37a** durch Reduktion von **34 b** mit $LiAlH_4$.

Aus Ligroin gelbliche Kristalle, Schmp. 153°C. Ausbeute: 67% d.Th.

$C_{15}H_{11}ClN_2O$	Ber.:	C 66,55	H 4,76	Cl 13,1	N 10,34	
(270,7)	Gef.:	C 66,32	H 4,55	Cl 13,27	N 10,18	

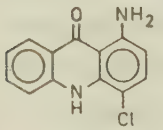
1-p-Tosylamido-4-chlor-acridon (**39**):



Die Darstellung erfolgt nach der bei **24 a** angegebenen Methode aus 1,4-Dichloracridon **38** und p-Toluol-sulfamid. Aus Eisessig gelbe Kristalle, Schmp. 277°C. Ausbeute 76% d.Th.

$C_{20}H_{15}ClN_2O_3S$	Ber.:	C 60,22	H 3,79	Cl 8,89	N 7,02	S 8,04
(398,9)	Gef.:	C 60,02	H 3,61	Cl 8,73	N 7,15	S 8,32

1-Amino-4-chlor-acridon (**40**):

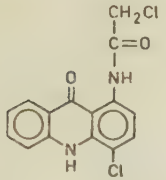


40 wurde nach der für **25 a** angegebenen Vorschrift aus **39** durch Erwärmen in konzentrierter Schwefelsäure synthetisiert. Aus Ligroin goldgelbe Kristalle, Schmp. 222°C.

Ausbeute: 58% d.Th.

$C_{13}H_9ClN_2O$	Ber.:	C 63,81	H 3,71	Cl 14,49	N 11,45	
(244,7)	Gef.:	C 64,02	H 3,87	Cl 14,32	N 11,45	

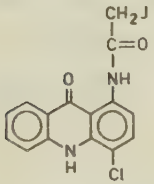
1-Chloracetamido-4-chlor-acridon (**41**):



Die Darstellung erfolgte nach dem für **29 a** angegebenen Verfahren aus **40** und Chloracetylchlorid. Umkristallisiert wurde aus Chloroform/Petroläther. Gelbliche Kristalle, Schmp. 260°C. Ausbeute: 79% d.Th.

$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$	Ber.:	C 56,09	H 3,14	Cl 22,08	N 8,72
(321,2)	Gef.:	C 56,29	H 3,27	Cl 21,84	N 8,63

1-Jodacetamido-4-chlor-acridon (**42**):



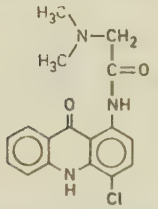
Die Darstellung erfolgte nach den Vorschriften für **30 a** ,

a). ausgehend von 1-Amino-4-chlor-acridon (**40**) und Jodacetylchlorid, Ausbeute: 57% d.Th. und

b). ausgehend von **41** und Natriumjodid. Umkristallisiert wurde aus Chloroform/Petroläther. Schmp. 215°C. Ausbeute: 85% d.Th.

$C_{15}H_{10}ClJN_2O_2$	Ber.:	C 43,66	H 2,44	N 6,79
(412,6)	Gef.:	C 43,78	H 2,31	N 7,96

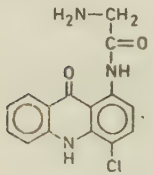
1-Dimethylaminoacetamido-4-chlor-acridon (**43**):



1-Chloracetamido-4-chlor-acridon (**41**) wurde mit Dimethylamin nach der für **32a** angegebenen Methode umgesetzt und das Reaktionsprodukt aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 225°C. Ausbeute: 85% d.Th.

$C_{17}H_{16}ClN_3O_2$	Ber.:	C 61,91	H 4,89	N 12,74
(329,8)	Gef.:	C 61,74	H 4,97	N 12,54

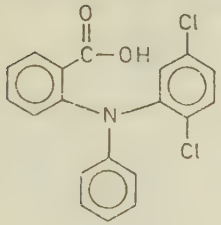
1-Aminoacetamido-4-chlor-acridon (**44**):



1-Jodacetamido-4-chlor-acridon (**42**) wurde nach der bei **33a** angegebenen Vorschrift mit flüssigem Ammoniak umgesetzt. Umkristallisiert wurde aus wäßrigem Äthanol. Die entstandenen gelben Kristalle hatten einen Schmp. von 265-267°C. Ausbeute: 74% d.Th.

$C_{15}H_{12}ClN_3O_2$	Ber.:	C 59,71	H 4,01	N 13,93
(301,74)	Gef.:	C 59,52	H 4,09	N 13,90

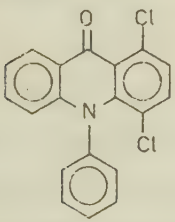
N-(2',5'-Dichlorphenyl,phenyl)-anthranilsäure (**48**):



Eine Suspension aus 5 g 2',5'-Dichlor-N-phenyl-anthranilsäure, 9,0 g Jodbenzol, 3 g Kaliumcarbonat und 0,1 g Kupferbronze in 10 ml Nitrobenzol wurde 7 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel durch Wasserdampfdestillation entfernt. Beim Ansäuern der erkalteten alkoholischen Lösung fiel **48** aus. Es wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und mit Ligroin extrahiert. **48** geht in Lösung, während ein schmieriges Harz zurückbleibt. Aus Ligroin fast farblose Kristalle vom Schmp. 174-176°C. Ausbeute: 28% d.Th.

$C_{19}H_{13}Cl_2NO_2$	Ber.:	C 63,73	H 3,66	N 3,91
(358,2)	Gef.:	C 63,45	H 3,82	N 3,68

1,4-Dichlor-10-phenyl-acridon (**49**):



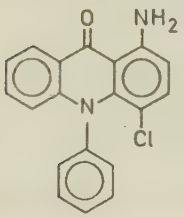
10 g **48** wurden in 100 ml konzentrierter Schwefelsäure 1 Stunde auf 60-70°C erwärmt und nach dem Erkalten in Eiswasser gegossen.

Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Ammoniak und Wasser gewaschen und nach dem Trocknen aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 198-200°C.

Ausbeute: 72% d.Th.

$C_{19}H_{11}Cl_2NO$	Ber.:	C 67,08	H 3,16	N 4,12
(340,1)	Gef.:	C 66,90	H 3,34	N 4,21

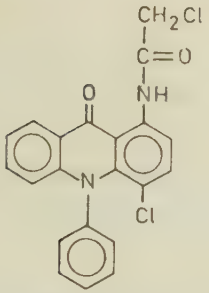
1-Amino-4-chlor-10-phenyl-acridon (**51**):



Die Darstellung erfolgte nach der bei Verbindung **24a** und **25a** beschriebenen Methode. Das entstandene Tosylderivat **50** wurde nicht gereinigt, sondern gleich zu **51** verseift. Umkristallisiert wurde aus wäßrigem Äthanol. Gelbe Kristalle, Schmp. 252-254°C.

Ausbeute: 57% d.Th.

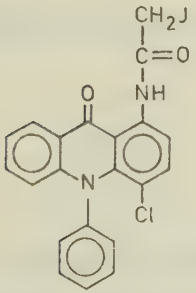
1-Chloracetamido-4-chlor-10-phenyl-acridon (**52**):



Die Darstellung erfolgte aus **51** nach der bei Verbindung **29a** beschriebenen Methode. Schwach gelbe Kristalle aus Äthanol. Schmp. 300°C. Ausbeute: 74% d.Th.

$C_{21}H_{14}Cl_2N_2O_2$	Ber.:	C 63,47	H 3,55	Cl 17,85	N 7,05
(397,4)	Gef.:	C 63,61	H 3,44	Cl 17,52	N 6,87

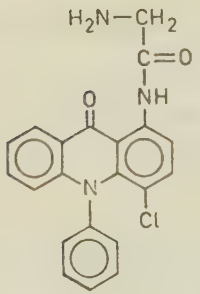
1-Jodacetamido-4-chlor-10-phenyl-acridon (**53**):



Die Darstellung erfolgte nach der bei Verbindung **30a** unter b) beschriebenen Methode aus **52** und Natriumjodid. Umkristallisiert wurde aus Äthanol. Schwach gelbe Kristalle, Schmp. 217°C (Zers.). Ausbeute: 89% d.Th.

$C_{21}H_{14}ClJN_2O_2$	Ber.:	C 51,61	H 2,89	N 5,73
(488,7)	Gef.:	C 51,47	H 2,83	N 5,91

1-Aminoacetamido-4-chlor-10-phenyl-acridon (**54**):

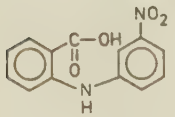


Darstellung erfolgte nach der bei Verbindung **33a** beschriebenen Methode aus **53** und flüssigem Ammoniak. Aus Chloroform/Petroläther erhielt man gelbe Kristalle vom Schmp. 235°C (Zers.).

Ausbeute: 74% d.Th.

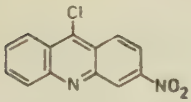
$C_{21}H_{16}ClN_3O_2$	Ber.:	C 66,76	H 4,27	Cl 9,38	N 11,12
(377,8)	Gef.:	C 66,64	H 4,12	Cl 9,55	N 11,37

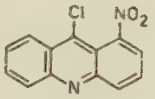
3'-Nitro-N-phenyl-anthranilsäure (**56**):



Die Darstellung erfolgte nach einer von Ullmann[46] ausgearbeiteten Methode. Schmp. 215-218°C.

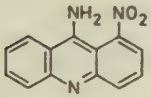
3- und 1-Nitro-9-chlor-acridin (**57a,b**):





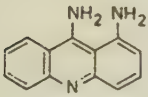
Die Darstellung erfolgte nach Lehmstedt und Schrader[47] aus **56** und Phosphoroxychlorid. Gelbe amorphe Substanz.

1-Nitro-9-amino-acridin (**58**):



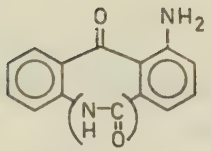
Darstellung erfolgte nach der Vorschrift von Hampton und Margrath[48] aus **57a,b** und Ammoniak. Schmp. 233-235°C.

1,9-Diamino-acridin (**62**):



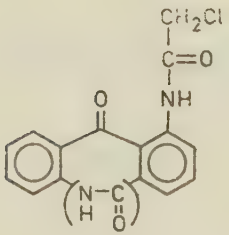
Die Darstellung erfolgte nach Hampton und Margrath[48] durch Reduktion von 1-Nitro-9-amino-acridin (**58**). Schmp. 147-148°C.

1-Amino-5,6-dihydro-morphanthridin-6,11-dion (**66a,b**):



Die Darstellung erfolgte nach Caronna und Palazzo[49] durch Umsetzung von 1-Amino-anthrachinon (**65**) und Natriumazid in konzentrierter Schwefelsäure. Schmp.: 248°C.

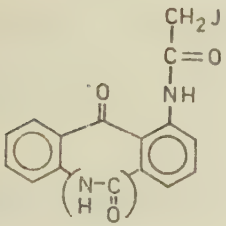
1-Chloracetamido-5,6-dihydro-morphanthridin-6,11-dion (**70a,b**):



Die Darstellung erfolgte nach der bei Verbindung **29a** beschriebenen Methode aus **66a,b** und Chloracetylchlorid. Umkristallisiert wurde aus Benzol. Blaßgelbe filzige Nadeln, Schmp. 252-257°C (Zers.). Ausbeute: 86,5% d.Th.

$C_{16}H_{11}ClN_2O_3$	Ber.:	C 61,0	H 3,50	Cl 11,27	N 8,90
(314,7)	Gef.:	C 60,90	H 3,76	Cl 11,25	N 8,76

1-Jodacetamido-5,6-dihydro-morphanthridin-6,11-dion (**71a,b**):



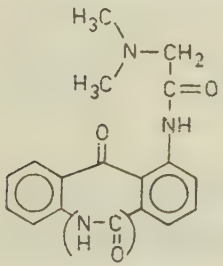
Die Darstellung erfolgte nach der bei Verbindung **30a** beschriebenen Methode aus **66,a b** und Natriumjodid. Umkristallisiert wurde aus Äthanol. Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 203-204°C.

Ausbeute: 95% d.Th.

$C_{16}H_{11}JN_2O_3$	Ber.:	C 47,31	H 2,73	N 6,90
(406,2)	Gef.:	C 47,29	H 2,97	N 6,90

1-Dimethylaminoacetamido-5,6-dihydro-morphanthridin-6,11-dion

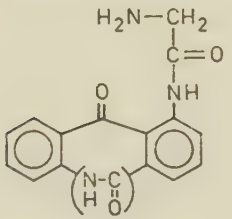
(**72a,b**):



Die Darstellung erfolgte nach der bei **32a** beschriebenen Methode aus **71a,b** und Dimethylamin. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 224-226°C (Dioxan/Petroläther). Ausbeute: 82% d.Th.

$C_{18}H_{17}N_3O_3$	Ber.:	C 66,86	H 5,30	N 13,00
(323,3)	Gef.:	C 66,54	H 5,23	N 12,87

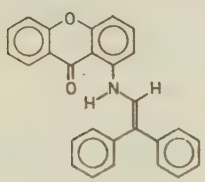
1-Aminoacetamido-5,6-dihydro-morphanthridin-6,11-dion (**73a,b**):



Die Darstellung erfolgte nach der bei Verbindung **33a** angegebenen Methode durch Umsetzen von **72a,b** mit flüssigem Ammoniak im Bombenrohr. Aus Äthanol gelbe Kristalle, Schmp. 250°C (Zers.). Ausbeute: 42% d.Th.

$C_{16}H_{13}N_3O_3$	Ber.:	C 65,08	H 4,44	N 14,32
(295,3)	Gef.:	C 65,42	H 4,23	N 14,68

N-(ß,ß-Diphenyl-äthen)-1-amino-xanthon (**78a**):



Die Darstellung erfolgte nach der Schleppmittelmethode[59], wobei 3 g **25a** und 2,7 g Diphenylacetaldehyd unter Zugabe von 50 mg p-Toluolsulfonsäure in 200 ml Benzol am Wasserabscheider über Nacht gekocht wurden. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Orangefarbene Nadeln, Schmp. 155°C. Ausbeute: 91% d.Th.

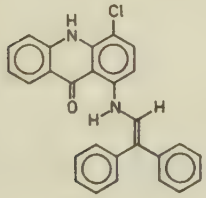
$C_{27}H_{19}NO_2$	Ber.:	C 83,20	H 4,92	N 3,60
(389,5)	Gef.:	C 83,41	H 5,07	N 3,54

N-(ß,ß-Diphenyl-äthen)-1-amino-4-chlor-xanthon (**78b**):

Darstellung wie **78a** aus **25b** und Diphenylacetaldehyd. Orangene Kristalle, Schmp. 204°C (Benzol). Ausbeute: 93% d.Th.

$C_{27}H_{18}ClNO_2$	Ber.:	C 76,50	H 4,28	Cl 8,36	N 3,30
(423,9)	Gef.:	C 76,76	H 4,34	Cl 8,52	N 3,27

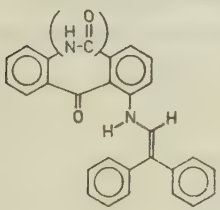
N-(ß,ß-Diphenyl-äthen)-1-amino-4-chlor-acridon (**79**):



Die Darstellung erfolgte aus 1-Amino-4-chlor-acridon (**40**) und Diphenylacetaldehyd nach der bei Verbindung **78a** angegebenen Vorschrift. Aus Benzol orangene Kristalle, Schmp. 222°C. Ausbeute: 89% d.Th.

$C_{27}H_{20}ClN_2O$	Ber.:	C 76,69	H 4,53		N 6,62
(422,9)	Gef.:	C 76,57	H 4,36		N 6,58

N-(ß,ß-Diphenyl-äthen)-1-amino-5,6-dihydro-morphanthridin--6,11-dion (**80a,b**):

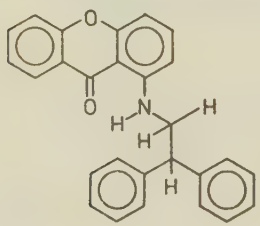


Die Darstellung erfolgte nach der bei Verbindung **78** beschrie-

benen Methode aus **66a,b** und Diphenylacetaldehyd. Aus Benzol rote Kristalle, Schmp. 267-269°C. Ausbeute: 88% d.Th.

$C_{28}H_{20}N_2O_2$	Ber.:	C 80,75	H 4,84	N 6,73
(416,5)	Gef.:	C 81,03	H 4,95	N 6,55

N-(ß,ß-Diphenyl-aethyl)-1-amino-xanthon (**81a**):



2 g der Verbindung **78a** wurden in 150 ml Dioxan gelöst und bei 55°C mit Palladium auf Kohle unter Verbrauch von 1 Äquivalent Wasserstoff hydriert. Nach der Filtration der Lösung wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Schmp. 182°C. Ausbeute: 83% d.Th.

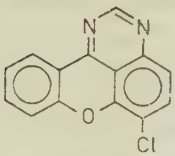
$C_{27}H_{21}NO_2$	Ber.:	C 82,84	H 5,41	N 3,58
(391,5)	Gef.:	C 82,86	H 5,44	N 3,58

N-(ß,ß-Diphenyl-aethyl)-1-amino-4-chlor-xanthon (**81b**):

Dargestellt wurde die Verbindung durch katalytische Hydrierung von **78b**. Aus Äthanol gelbe Nadeln, Schmp. 183°C. Ausbeute: 85% d.Th.

$C_{27}H_{20}ClNO_2$	Ber.:	C 76,14	H 4,73	N 3,29
(425,9)	Gef.:	C 76,27	H 4,91	N 3,22

6-Chlor-xantheno(1,9-d,e)-pyrimidin (**84**):



Eine Suspension von 1 g 1-Amino-4-chlor-xanthon in 10 ml Formamid und 3 ml Ameisensäure wurde 45 Min. auf 200°C erhitzt. Nach dem Erkalten gab man 100 ml Wasser hinzu, filtrierte den entstandenen gelben Niederschlag ab und trennte das nicht umgesetzte Aminoketon ab, indem man die Substanz in Chloroform gelöst über eine neutrale Aluminiumoxidsäule gab und **84** mit Chloroform eluierte. Die erste Fraktion wurde eingedampft und der Rückstand aus Ligroin umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 172°C. Ausbeute: 26% d.Th.

$C_{14}H_7ClN_2O$	Ber.:	C 66,03	H 2,71	N 11,00
(254,7)	Gef.:	C 65,86	H 2,93	N 10,73

Literaturverzeichnis.

1) J. Hamon, J. Paraire, J. Velluz, Ann. med. psychol., Paris 110/1,331 (1952)

2) J. Delay, P. Deniker und J.M. Harl, Ann. med. psychol., Paris 110/2,112 (1952)

3) E. Weber, Schweiz. med. Wschr. 83, 968 (1954)

4) R. Kuhn, Schweiz. med. Wschr. 87, 1135 (1957)

5) J. Delay, Psychopharmakol. Frontiers, S. 426 (1959) Verlag Little Brown, Boston.

6) F. Labhard, Schweiz. med. Wschr. 89, 76, (1959)

7) O.H. Arnold, H. Hoff, Neuroleptika, Tranquillizer und Antidepressiva (1962) Verlag Hollinak, Wien

8) G. Erhard und H. Ruschig: Arzneimittel 1, S. 413 (1968) Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr.

9) H. Klüver, P.C. Bucy, Arch. Neurol. Psychiat. 42, 979 (1939)

10) K. Akert, P. Hummel: Anatomie und Physiologie des limbischen Systems, (1965) 2. Auflage, Hoffmann-La Roche, Basel

11) D. Bente, H. Hippius, W. Pöldinger, K. Stach, Arzneim.-Forschg. 14, 486 (1964)

12) W. Pöldinger, K. Stach, Fortschritte der Arzneim.-Forschg. 9, S. 129 E. Jucker, Ed. Birkhäuser, Basel (1966)

13) M. Wilhelm, R. Kuhn, Fortschritte in Theorie, Klinik und Praxis 6, 317 (1970)

14) L.H. Sternbach, L.O. Randell, R. Banzinger und H. Lehr, "Medicinal Research Series", Vol. 2, "Drugs Affecting the Central Nervous System", A. Burger, Ed. Marcel Dekker Inc., New York, (1968), 237

15) Neth. Pat. 6508663; ref. in C.A. 64, 15904 e (1966)
Brit. Pat. 1120462; ref. in C.A. 69, 87027 k (1968)

16) O. Hromatka, M. Knollmüller und K.H. Maier, Mh. Chem. 98, 679 (1967)

17) O. Hromatka, M. Knollmüller und K.H. Maier, Mh. Chem. 98, 1537 (1967)

18) F. Eiden und J. Dusemund, Arch. Pharmaz. 304, 317 (1970)

19) S.J. Childress und M.J. Gluckmann, J. pharmac. Sci. 53, 577 (1964)

20) L.H. Sternbach, S. Kaiser und E. Reeder, J. Amer. chem. Soc. 82, 475 (1960)

21) A. Stempel, E. Reeder und L.H. Sternbach, J. org. Chemistry 30, 4267 (1965)

22) Literatur über verschiedene Chinazolin-3-oxide siehe G.A. Archer und L.H. Sternbach, Chem. Reviews 68, 747 (1968)

23) L.H. Sternbach und E. Reeder, J. org. Chemistry 26, 1111 (1961)

24) M.E. Derieg, R.I. Freyer und L.H. Sternbach, J. chem. Soc. (London), Sect. C 1968, 1103

25) Neth. Pat. 6412484; ref. in C.A. 63, 13298 (1965)

26) S.C. Bell, T.S. Sulkowski, C. Gochmann und S.J. Childress, J. org. Chemistry 27, 562 (1962)

27) L.H. Sternbach und E. Reeder, J. org. Chemistry 26, 4936 (1961)

28) L.H. Sternbach, R.I. Freyer, W. Metlesics, E. Reeder, G. Sach, G. Saucy und A. Stempel, J. org. Chemistry 27, 3788 (1962)

29) R.I. Freyer, B. Brust und L.H. Sternbach, J. chem. Soc. (London) 1964, 3097

30) G.A. Archer und L.H. Sternbach, Chem. Reviews 68, 747 (1968)

31) H. Mauss, Ber. dtsch. chem. Ges. 81, 19 (1948)

32) Dhar, J. chem. Soc. (London) 117, 1067 (1920)

33) A. Eckert und G. Endler, J.f.prakt.Chem. 104, 91 (1922)

34) J. Dusemund, Dissertation, Berlin 1970

35) N. Campbell, S. McCallum und D.J. Mackenzie, J. chem. Soc. (London) 1957, 1922

36) C. Graebe und P. Röder, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 1688 (1899)

37) R. Mecke und F. Langenbucher, Infrared spectra, Heyden and son ltd., Nr. 1454

38) R. Meyer und J. Szanecki, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 2577 (1900)

39) W. Sadee, J. med. Chem. 13, 475 (1970)

40) G.A. Archer und L.H. Sternbach, J. org. Chem. 29, 231 (1964)

41) L.H. Sternbach, E. Reeder und G.A. Archer, J. org. Chem. 28, 2456 (1963)

42) H.B. Nisbet, J. chem. Soc. 1933, 1372

43) N. Blaszevic und F. Kajfez, J. heterocycl. Chem. 7, 1173 (1970)

44) R.M. Acheson, The chemistry of heterocycl. Compounds, Acridines, Interscience publishers, Inc., New York 1956, 173

45) M. Gomberg und D.L. Tabern, J. Amer. chem. Soc. 48, 1345 (1953)

46) F. Ullmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 2383 (1903)

47) K. Lehmstedt und K. Schrader, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 838 (1937)

48) A. Hampton und D. Margrath, J. chem. Soc. (London) 1949, 1008

49) G. Caronna und S. Palazzo, Gaz. chim. Ital. 83, 533 (1953)

50) H. Williams und I. Flemming, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, G. Thieme Verlag, Stuttgart, (1968), 65

51) L.H. Werner, U.S. Pat. 2973354 (Ciba)

52) H. Finkelstein, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 1528 (1910)

53) K. Conrow, M.E.H. Howden und D. Davis, J. Amer. chem. Soc. 85, 1929 (1963)

54) H. Günther, Tetrahedron Letters (London) 1965, 4085

55) A. Mannschreck, G. Rissmann, F. Vögtle und D. Wild, Chem. Ber. 100, 335 (1967)

56) P.C. Thomas, I.C. Paul, T. Williams, G. Grethe und M. Uskokovic, J. org. Chem. 34, 365 (1969)

57) W. Bley, P. Nuhn und G. Benndorf, Arch. Pharmaz. 301, 444 (1968)

58) P. Linscheid und J.M. Lehn, Bull. Soc. chim. France 1967, 992

59) K. Schnabel, Dissertation Berlin 1968

60) R. Meyer und E. Saul, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 1276 (1893)

61) R.M. Acheson, The chemistry of heterocycl. Compounds, Acridines, Interscience publishers, Inc., New York 1956, 13

62) S. Gabriel und R. Stelzner, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 1300 (1896)

63) S. Palazzo, C.A. 55, 12412 (1961)

64) H. Culbertson, J.C. Decius und B.E. Christenson, J. Amer. chem. Soc. 74, 4834 (1952)

L E B E N S L A U F

Am 9. Januar 1944 wurde ich als Sohn des Rektors Max Gülke und seiner Ehefrau Brunhilde, geb. Röder, in Oberneuschönberg/Erzgeb. geboren.

Im April 1950 wurde ich in Hamswehrum (Ostfriesland) eingeschult. Danach besuchte ich von 1954 bis 1955 die Mittelschule in Pewsum und anschließend bis zum Abschluß der Reifeprüfung im März 1963 das Gymnasium in Emden.

Nach einer zweijährigen Praktikantenzeit in der Burg-Apotheke in Pewsum legte ich im März 1965 die pharmazeutische Vorprüfung ab. Im Wintersemester 1965 begann ich an der Technischen Universität Berlin das Studium der Pharmazie. Nach zwei Semestern wechselte ich an die Freie Universität Berlin über, an der ich im Oktober 1968 die Pharmazeutische Staatsprüfung bestand.

Am 1. November 1968 begann ich unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden am Pharmazeutischen Institut mit der vorliegenden Dissertation. Seitdem verwalte ich die Stelle eines wissenschaftlichen Assistenten. Die Bestallung als Apotheker erhielt ich im Juni 1970.

B. Ladewig · Dissertationsdruck · 1 Berlin 12 · Pestalozzistr. 105 · Tel. 318885